122

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 16 Janvier 1907

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

L'HYPOPHYSE

A L'ÉTAT NORMAL ET DANS LES MALADIES

PAR

Paul THAON

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né à Nice, le 4 Juillet 1875

Président : M. LANDOUZY, *Professeur*,

Juges { M. ROGER, *Professeur*. / M. CLAUDE, *Professeur agrégé*. / M. LABBÉ, *Professeur agrégé*.

PARIS

OCTAVE DOIN, ÉDITEUR

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1907

M. A.
O.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Le Docteur Louis THAON

(Recherches sur l'Anatomie Pathologique de la Tuberculose)

1873

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur LANDOUZY

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

M. le Professeur ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Laennec de la Charité

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

à MM. Le Professeur LANDOUZY } (internat 1905-1906)
Le Professeur GAUCHER }
Le Professeur RAYMOND (internat 1904-1905)
Le Professeur ROGER (internat 1903-1904)
Le Professeur agrégé MAUCLAIRE (internat 1903)
Le Docteur MOUTARD-MARTIN } (internat 1902-1903)
Le Professeur agrégé LEGRY }
Les Docteurs OETTINGER, LION, JACQUET, VAQUEZ (internat provisoire 1900-1902)
Le Professeur DIEULAFOY } (externat 1898-1900)
Le Docteur KLIPPEL }

A MES MAITRES DANS LES HOSPICES

(MALADIES MENTALES)

Le Docteur CHASLIN (Bicêtre)
Le Docteur CHARPENTIER (La Salpêtrière)
A la Mémoire de M. le Docteur GARNIER (Infirmerie du Dépôt)

DU MÊME AUTEUR :

Les Sténoses pyloriques.
(*Revue générale*) *Gazette des Hôpitaux*, 22 novembre et 29 novembre 1902, nº 132 et nº 135, pp. 1293 et 1325.

Guérison rapide de deux cas de pneumonie. Injections de collargol.
(Avec M. le Dr Montar-Martin.)
Société médicale des Hôpitaux. Séance du 26 décembre 1902.

Tuberculose miliaire Linguo-Jugale.
(En collaboration avec Robert Leroux.)
Archives générales de Médecine, mars 1903, nº 9, p. 524.

Variations de l'albuminurie dans un cas d'albuminurie orthostatique.
(En collaboration avec A. Quilliot.)
C. R. de la Société de Biologie, 23 mai 1903, p. 659.

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques, fracture du crâne ignorée.
Société anatomique, séance du 13 novembre 1903.

Méningite cérébro-spinale consécutive à une contusion crânienne.
Société anatomique, séance du 13 novembre 1903.

La paralysie faciale dans l'érysipèle de la face.
(En collaboration avec M. Garnier.)
Société de Neurologie, février 1904, p. 186. (*Revue neurologique*).

Affection progressivement déformante et ankylosante ayant débuté dans l'enfance.
Société de Neurologie, 9 juillet 1904, p. 787 (*Revue neurologique*).

Le liquide céphalo- .nidien dans la variole.

C. R. de la Société de Biologie, 18 juin 1904, p. 1029.

Forme clinique de la syphilis du névraxe, réalisant la transition entre les myélites syphilitiques, le tabes et la paralysie générale.

(En collaboration avec Georges Guillain.)

C. R. de la Société de Biologie, 14 janvier 1905, p. 49.

Hérédo-Syphilis tardive du névraxe à forme tabétique, très améliorée par le traitement mercuriel.

(En collaboration avec Georges Guillain.)

Société de Neurologie, février 1905, p. 258 (*Revue neurologique*).

Tremblement congénital. Dégénérescence. Hérédité. Pathologie comparée (présentation d'animaux).

(Avec M. le Professeur Raymond.)

Société de Neurologie, mai 1905, p. 551 (*Revue neurologique*).

Etude d'un thymus hypertrophié, trouvé chez un adulte.

(En collaboration avec Lortat-Jacob.)

Société anatomique, séance du 2 juin 1905.

Atrophie musculaire myopathique et maladie de Thomsen.

(En collaboration avec Lortat-Jacob.)

Société de Neurologie, juillet 1905, p. 778 (*Revue neurologique*).

L'Hypophyse chez le tuberculeux.

(En collaboration avec M. Garnier.)

Congrès international de la Tuberculose (Paris, octobre 1905), t. I. p. 493 (Section de Pathologie médicale).

Contribution à l'étude de la sero-réaction de la bacillo-tuberculose.

(En collaboration avec Sabarance, Salomon et Vitry.)

Congrès international de la Tuberculose (Paris, octobre 1905), t. I, p. 344 (Section de Pathologie médicale).

Syndrome de Basedow, chez une [illegible]treuse, avec trophœdème.

(En collaboration avec Laignel-Lavastine.)

Société de Neurologie, novembre 1905, p. 1106 (*Revue neurologique*).

Action de l'hypophyse sur la pression artérielle et sur le Rythme cardiaque.

(En collaboration avec M. Garnier.)

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, n° 2, mars 1906, p. 252.

Asphyxie des extrémités (maladie de Raynaud) et tuberculose.

(En collaboration avec Georges Guillain.)

Presse médicale, 16 juin 1906, n° 48.

Insuffisance hépatique au cours d'une cirrhose hypertrophique syphilitique; disparition des accidents après traitement mercuriel.

(En collaboration avec Laignel-Lavastine et Lortat-Jacob.)

Société médicale des Hôpitaux, séance du 20 juillet 1906.

I

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE ET SUR LA SÉCRÉTION DE L'HYPOPHYSE

LE MATÉRIEL

Nos recherches ont porté sur 107 hypophyses. La plupart ont été prélevées au cours d'autopsies faites de préférence par temps froid pour nous mettre autant que possible à l'abri des phénomènes de cadavérisation avancée. Nous avons toujours en même temps pris un fragment des principaux organes intéressés par la maladie et, dans la majorité des cas, recueilli les autres glandes vasculaires sanguines (Thyroïde, Parathyroïde, Pancréas, Foie, Surrénales, Ovaires...) pour les étudier parallèlement à l'hypophyse.

Ces pièces ont été, sans lavage à l'eau, mais après avoir été essuyées au buvard, immédiatement réparties dans les liquides fixateurs.

Sur nos 107 hypophyses, 22 provenaient d'animaux divers (lapins, chiens, chats, moutons, agneaux, bœufs, taureaux, âne, cheval). Parmi ceux-ci, les uns ont été utilisés à l'état sain, intacts, après mort

brusque, pour l'étude des dispositions normales, les autres ont servi préalablement à des expériences déterminées. En outre, 12 chiens ont servi à nos opérations pour l'extirpation de l'hypophyse.

Les examens anatomiques concernant ces divers cas expérimentaux ont été faits sur des pièces fixées immédiatement après la mort.

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

L'Hypophyse ou Corps Pituitaire est chez l'homme située sous le cerveau, dans l'étage moyen de la base du crâne, occupant une dépression, la selle turcique. En avant et en arrière elle répond à la paroi osseuse, mais sur les côtés elle entre en contact avec le sinus caverneux. Sa face inférieure convexe repose sur le fond même de la selle turcique et sa face supérieure est recouverte par la dure-mère fermant en haut la dépression osseuse; c'est la tente de l'hypophyse qui s'ouvre cependant en un point pour laisser passer le pédicule de la glande ou Tige Pituitaire.

L'hypophyse vient-elle à s'hypertrophier d'une façon excessive, la selle turcique s'élargit. Cet agrandissement de la dépression osseuse est visible parfois même chez le vivant grâce à l'examen radiographique (Béclere) (1); on en conclut alors à l'augmentation de volume de la glande.

(1) Il est difficile d'expliquer comment la selle turcique, formée de parties osseuses, dures, se laisse ainsi déformer par la pression d'un organe incomparablement moins résistant.

La forme de l'hypophyse est à peu près celle d'un ellipsoïde à grand axe transversal; ses dimensions moyennes sont : 0,0068 millimètres dans le sens antéro-postérieur; 0,006 millimètres dans le sens vertical ; 0,012 à 0,015 millimètres dans le sens transversal.

Le poids de l'hypophyse pour un homme adulte est de 0,66 centigrammes d'après Caselli ; pour Comte il serait de 0,48 centigrammes. Selon M. Launois le poids moyen de l'hypophyse de l'homme est de 0,58 centigrammes; chez la femme elle pèse 0,60 centigrammes (en raison de l'hypertrophie particulière, liée à l'état de gestation).

Les dimensions de la glande peuvent en certains cas atteindre des proportions considérables; on a signalé chez des acromégaliques des hypophyses atteignant jusqu'à 30 grammes.

Dans notre étude sur l'hypophyse, nous considérerons surtout la « glande à sécrétion interne ». Nous n'insisterons donc pas sur ces grosses hypertrophies qui sont le fait des « Tumeurs » de la glande.

L'examen des cas que nous avons observés nous a paru démontrer qu'en dehors de ces énormes augmentations il est prudent de ne pas attacher trop d'importance aux variations du *poids :* il s'agit en effet ici d'une glande très vascularisée, dont l'aspect histologique rappelle parfois même la structure d'un organe « caverneux » et l'on conçoit aisément que la distension plus ou moins marquée de ses capillaires puisse faire varier

le poids d'une masse aussi petite dans des proportions relativement considérables.

Signalons, sans commentaires, l'opinion fort étrange de Caselli : pour lui le poids de l'hypophyse est d'autant plus petit que celui du cerveau est considérable, et réciproquement.

Un simple examen direct, à l'œil nu, d'une coupe horizontale de l'hypophyse permet de distinguer deux parties :

Le *Lobe Antérieur* jaune rougeâtre, parfois marbré, strié de points foncés;

Le *Lobe Postérieur* beaucoup plus petit, grisâtre; il est prolongé en haut par la tige pituitaire. Celle-ci longue de 4 à 6 centimètres est constituée par une petite colonne de substance grise en continuité avec le cerveau; elle s'élargit en montant et se creuse dans sa portion supérieure d'une cavité qui s'ouvre en entonnoir dans le troisième ventricule cérébral (1).

L'*ablation* de la glande au cours d'une autopsie doit être faite soigneusement et avec méthode, faute de quoi on risque de détériorer l'organe ou de n'en prélever que des fragments.

Après ouverture du crâne et de la dure-mère nous

(1) Pour nous rendre compte de la persistance et de la longueur de la cavité qui descend de l'infundibulum dans la tige pituitaire nous avons, d'une part, examiné des coupes en séries de haut en bas et, d'autre part, avec des masses colorées, non diffusibles, à la gélatine, injecté le troisième ventricule cérébral, avec une certaine pression. Ces recherches faites sur l'homme et le mouton nous ont montré que le prolongement infundibulaire ne descend jamais très bas dans la tige; en aucun cas il ne communique avec les formations cavitaires qu'on trouve entre les deux lobes de l'hypophyse.

soulevons d'abord doucement le cerveau d'avant en arrière afin d'apprécier *in situ* l'état de la région. Puis nous enlevons la masse cérébrale en sectionnant la tige aussi haut que possible; très souvent nous pratiquons cette section dans la partie adjacente du cerveau pour conserver la continuité de la glande, de la tige et de la région cérébrale adjacente.

Nous incisons maintenant la tente de l'hypophyse le long de ses insertions dure-mériennes; nous arrachons avec une bonne pince et réclinons en arrière la lame quadrilatère et les apophyses clinoïdes postérieures : il faut enfin, avec précautions, dégager au bistouri l'hypophyse encore adhérente au fond de la selle turcique.

On suspend alors la pièce, par un fil noué à la partie supérieure de la tige, pour l'examiner et la plonger enfin aussi vite que possible dans le liquide fixateur.

On peut faire au niveau de la partie moyenne de la glande des coupes verticales et antéro-postérieures; par ces dernières on a une vue d'ensemble des deux lobes et de la tige dans toute sa hauteur.

Il est plus utile en raison du développement du lobe antérieur dans le sens transversal de faire des coupes horizontales qui offriront à l'examen la surface la plus grande et qui, poursuivies en série, permettront de se rendre compte de l'état des différents points de l'organe.

Le Lobe Antérieur, épithélial, glandulaire est le plus développé et recouvre en partie le lobe postérieur

auquel il s'adapte par une dépression. Il a dans son ensemble un aspect réniforme. Nous appelons « hile » ou « zone interlobaire » la région de l'organe où les deux lobes entrent en contact.

Le Lobe Postérieur, vu sur les mêmes coupes horizontales, est donc plus ou moins débordé par le lobe antérieur.

Ainsi, formé de travées cellulaires, le lobe antérieur, qui est au point de vue fonctionnel le lobe important, s'accole au lobe postérieur (formé seulement d'un tissu conjonctif et névroglique); mais le plus souvent une fente tapissée d'un épithélium cylindrique (Fente Epithéliale) et quelques vésicules occupent la zone de jonction des deux parties.

Le Lobe Glandulaire se continue souvent par quelques traînées de cellules sur la partie inférieure et latérale de la Tige Pituitaire; celle-ci à son point d'insertion prend fréquemment l'aspect d'un véritable « Pédicule » auquel la glande est appendue.

Une enveloppe fibreuse, épaisse, la « capsule, » émanée de la dure-mère, enveloppe et réunit les deux portions constitutives de la glande.

RÉSUMÉ EMBRYOLOGIQUE

Le développement de l'hypophyse nous arrêtera peu; on trouvera sur ce point des détails nombreux dans le livre de Caselli et surtout dans celui de M. Launois. Nous ne ferons ici que résumer brièvement

ce que disent ces auteurs, et nous n'insisterons que sur les points qui se rapportent à notre sujet.

Au stade de l'embryon de 4 millimètres, « la flexion du cerveau sur l'axe médullaire détermine au niveau de la jonction du tube digestif avec la Cavité Buccale Primitive la formation d'un angle dièdre, Angle Stomodoco-Intestinal, dont l'arête transversale concave vers le haut se trouve immédiatement en avant du point où la Corde Dorsale vient se perdre dans l'épithélium du pharynx... »

Sur l'embryon de 13 millimètres « de la paroi postérieure du tube digestif au niveau de l'angle de coudure céphalique on voit se détacher un appendice aplati d'avant en arrière... poche creuse... qui communique toujours avec la cavité intestinale... par un pédicule. » (Launois.)

Pendant ce temps le cerveau se développe. Le troisième ventricule, selon l'expression du professeur J. Renaut, envoie « deux expansions en doigts de gants : l'une partant du sommet va butter contre l'ectoderme tégumentaire : c'est le rudiment de l'Epiphyse ou Glande Pinéale ; l'autre part du plancher de la vésicule sur la ligne médiane : c'est le diverticule de l'hypophyse ou Infundibulum » qui descend vers la poche hypophysaire et s'accole à elle.

La poche hypophysaire s'est transformée. « La prolifération du mésenchyme isole de plus en plus le diverticule de la cavité stomodœale ; » il ne subsiste plus qu'un simple tractus épithélial qui s'atrophie et

disparaît. Cependant un mince trajet pharyngo-hypophysaire, traversant le sphénoïde, peut exceptionnellement se retrouver chez l'homme adulte, constituant une anomalie très rare.

Au point de vue de l'*histogenèse* le diverticule paraît formé par bourgeonnement de l'épithélium primitif du pharynx ; ce sont des cellules tassées l'une contre l'autre, pauvres en protoplasma, sans interposition de mésenchyme. La Poche hypophysaire s'épaissit par prolifération épithéliale (les figures de mitoses sont toujours rares). Ce processus étrangle la cavité primitive et forme des vésicules arrondies ; entre les cellules proliférées en cordons se disposent des capillaires sanguins nombreux.

L'epithélium des premières vésicules formées peut subir deux évolutions différentes. « Les cellules sécrètent et la vésicule se remplit d'une substance d'aspect colloïde » de même que pour la thyroïde. Il en est au contraire dont « l'épithélium continue à évoluer » dans le même sens que les éléments qui tapissent la partie du stomodœum qui est devenue le naso-pharynx ; ces cellules « se garnissent de cils ou bien encore évoluent vers le type épidermique. » (Launois.)

Les différences tinctoriales (acidophilie et basophilie) des cellules de l'hypophyse n'apparaissent qu'au cinquième mois. Jusque là elles restent indifférentes ou simplement éosinophiles.

L'origine blastodermique de l'évagination hypophysaire n'est pas envisagée de la même façon par

tous les anatomistes. Pour les uns le lobe antérieur est une dérivation ectodermique. Pour les autres au contraire il faut admettre une participation de l'entoderme. Cette dernière théorie invoque les ressemblances de la thyroïde, glande d'origine entodermique avec l'hypophyse et réclame une origine commune.

Que leurs origines blastodermiques soient différentes, ou communes, il n'en est pas moins vrai qu'il y a en effet entre l'hypophyse et la thyroïde de grandes analogies de structure ; de même, au point de vue physiologique, il y a des relations parfois étroites entre ces deux glandes.

L'étude du développement *phylogénique* de l'hypophyse nous apprend que les Tuniciers sont les premiers à posséder un organe comparable à l'hypophyse humaine, sous la forme d'une glande qui s'ouvre dans le pharynx. L'Amphyoxus a un diverticule analogue.

En arrivant aux Vertébrés, la Myxine (cyclostomes) nous montre un prolongement stomodœal. Chez les Poissons on trouve une glande d'origine stomodœale qui s'est mise en contact avec un prolongement du cerveau.

Enfin les Mammifères possèdent une hypophyse avec ses deux parties, glandulaire et nerveuse (1).

(1) Alezais a fait à propos du poids de l'hypophyse par rapport au développement du corps des constatations intéressantes : comme l'ensemble du système nerveux l'hypophyse est remarquable par la précocité de son développement, mais à partir du premier mois au lieu de

TECHNIQUES EMPLOYÉES

Fixation. — Nous nous sommes servis de fixateurs différents, pour comparer entre eux les résultats obtenus: Liquides de Bouin, Flemming fort, Liquide de Muller, Muller-Marchi, Formol, Alcool... C'est à l'Iodo-chlorure de Dominici et au Sublimé Acétique que nous avons eu le plus souvent recours, notamment pour les pièces prélevées aux autopsies. Pour les pièces fraîches, provenant des animaux en expérience, nous nous sommes également servi du liquide chloroformo-acéto-alcoolique de Vangehuchten-Sauer.

Nous avons le plus souvent divisé l'hypophyse selon un plan horizontal (pour les raisons que nous avons exposées plus haut). On peut à la rigueur pratiquer dans n'importe quel sens des coupes encore fort instructives, les travées cellulaires étant intriquées dans toutes les directions sans orientation prédominante. (Il est désirable que la coupe intéresse toujours la région du hile.)

En préparant la pièce pour les examens histologiques, nous avons toujours réservé un fragment que nous plaçons dans du formol (formol du commerce étendu d'eau à 4% ou 10%) pour servir aux coupes par congélation ou à la recherche de la graisse.

décroître par rapport au poids et à la surface du corps elle reste proportionnée à celui-ci (comme le foie, la rate, et le rein) et, de nerveuse, son évolution devient glandulaire.

L'*Inclusion* a été faite tantôt à la Celloïdine (inclusion de préférence très lente), tantôt à la Paraffine à 48° et aussi rapidement que possible pour éviter les altérations par cuisson ; le bain de paraffine est précédé d'une pénétration par le xylol, l'acétone, ou mieux par l'essence de cèdre.

Colorations. — Nous avons usé de colorants divers :

A. Hématoxyline de Boehmer.

B. Hématéine de Mayer suivie d'un lavage très prolongé à l'eau de source (souvent pendant 24 heures) ; cette coloration simple, ainsi pratiquée, suffit parfois pour l'étude de certains éléments basophiles. Habituellement nous procédons à une seconde coloration par l'Eosine-Orange G de Grubler (en parties égales, 1 % de chaque en solution aqueuse, ou plus diluée encore).

C. Hématoxyline au fer de Heindenhain et Fuchsine picriquée de Van Gieson de chez Grubler. Le procédé « rapide » nous a donné de très bons résultats : Mordançage des coupes pendant une demi-heure dans une solution à 2 % dans l'eau, à parties égales, d'alun de fer et d'un d'ammoniaque. Lavage très court à l'eau distillée. Coloration à l'hématoxyline d'Heidenhain jusqu'à teinte noire, encre, foncée, uniforme. Lavage très rapide à l'eau. Différenciation dans le liquide même du mordançage. Coloration au Van Gieson.

D. Nous citerons à ce propos, en raison de son analogie avec celui-là, le dernier procédé recommandé

par Weigert, qui montre la névroglie en jaune et le tissu conjonctif en rouge ; nous l'avons employé.

1° Coloration dans une solution aqueuse d'hématoxyline à laquelle on a ajouté quelques gouttes de l'acide chlorhydrique et du perchlorure de fer. 2° Différenciation et seconde coloration dans une solution de fuchsine picriquée (Van Gieson).

E. Thionine anilinée à l'eau, que nous préférons à la thionine simple ou phéniquée.

F. Eosine-Orange, Bleu de Toluidine Dominici ; coloration régressive ; décoloration par l'alcool faible.

G. Bleu polychrome après lequel pour décolorer et différencier nous nous servons souvent du liquide imaginé par Gotard pour la méthode de Nissl.

Créosote pure	50
Xylol	10
Huile de Cajeput verte	40
Alcool absolu	160

H. Nous avons eu également recours aux colorations par le Violet de Paris, le Violet de Gentiane, et le Brun de Bismarck pour l'*amyloïde*, et au procédé de la Gomme iodée pour rechercher le *glycogène* ces recherches particulières ne nous ont donné aucun résultat positif).

I. Nous nous sommes aussi servis du mélange de Biondi-Erhlich.

J. Pour la coloration des fibres élastiques nous avons essayé l'Orcéine selon Unna, mais nous nous sommes servis de préférence de la Fuchseline selon

Weigert (colorer pendant 5 minutes, décolorer dans une solution d'acide nitrique alcoolique à 1 % ; colorer légèrement par l'hématéine ou le Van Gieson.

K. Nous avons enfin appliqué une des récentes formules proposées par Cajal ; nous avons pu par cette méthode obtenir une excellente différenciation des diverses cellules :

1. Des fragments très minces sont mis dans une solution aqueuse de nitrate d'argent à 3 %, à l'étuve à 37° pendant 5 jours.

2. Lavage de quelques minutes à l'eau distillée.

3. Les fragments sont placés dans une seconde solution (24 heures) :

Acide pyrogallique	1 gr.
Eau distillée	200 gr.
Formol (sol. commerciale)	5 à 10 cc.

4. Lavage rapide à l'eau distillée.

5. Déshydratation par alcools successifs. Inclusion.

Pour la Graisse. — Nous avons essayé la fixation directe dans le liquide Flemming ou la fixation directe dans une simple solution osmique à 1 p. 100 ou 1 p. 200.

Nous préférons toujours faire agir l'acide osmique après un séjour dans le formol suivi d'un long lavage à l'eau ; pendant 24 à 48 heures l'osmium pénètre plus profondément et même jusqu'au centre de fragments assez volumineux.

Inclusion dans la celloïdine, ou inclusion très rapide dans la paraffine. — La méthode des coupes

en *congélation* permet une étude histo-chimique plus exacte, car elle supprime l'action chimique préalable des divers fixateurs. Nous y avons souvent eu recours.

Les coupes sont faites au microtome spécial ou plus simplement avec un microtome à paraffine ordinaire muni d'un plateau réfrigérant où le froid est produit par évaporation de chlorure de méthyle (1). Elles peuvent, selon la technique recommandée par Ziegler, être alors colorées par le Sudan III ou par le Scharlach (les plus fines granulations graisseuses sont alors en rouge vif) ; on peut faire au besoin une seconde coloration, un bleu par exemple ; on lave à l'eau et on monte dans la glycérine. On a ainsi évité tous les dissolvants de la graisse ; aussi est-ce le procédé le plus complet pour cette étude.

Ce procédé peut d'ailleurs servir à d'autres recherches et à la *plupart des colorations*.

(1) Les coupes obtenues par congélation sont souvent friables, à moins d'être très épaisses. Aussi préférons-nous faire préalablement durcir la pièce par le formol.

ÉTUDE DES DIFFÉRENTES PARTIES DE LA GLANDE

LE LOBE POSTÉRIEUR

Le Lobe Postérieur ou Nerveux ne présente qu'un intérêt minime ; c'est le Lobe Antérieur qui est le lobe glandulaire, la partie active de la glande.

Le Lobe Postérieur moins volumineux que l'Antérieur ne mesure guère que 2 à 3 millimètres d'épaisseur sur 3 à 4 millimètres de hauteur. Il repose dans la concavité que lui offre le Lobe Antérieur ; chez certains animaux, le mouton par exemple, il est allongé d'avant en arrière sur le lobe glandulaire.

Il se continue en haut avec la Tige Pituitaire mais les cellules nerveuses de la substance grise ne descendent pas jusqu'à lui. Cependant Krause, Berkley (cité par Caselli) prétendaient en avoir trouvé dans ce lobe. Kölliker s'est élevé contre cette opinion.

Cajal a remarqué, dans le lobe postérieur de l'hypophyse du rat jeune, des cellules dont il n'affirme pas la nature nerveuse, mais chez le même animal il a vu encore des fibres nerveuses très fines, émises peut-être par un groupe de cellules cérébrales

situées en arrière du chiasma optique ; de là ces fibres semblaient descendre dans l'infundibulum cérébral, se ramifier dans le lobe postérieur et se terminer parfois jusque dans la partie antérieure de la glande. Caselli n'a pas rencontré de cellules nerveuses.

Nous avons repris cette étude en nous servant notamment de la dernière méthode de Cajal : nous n'avons ni par ce procédé ni par des colorations différentes pu déceler l'existence de cellules nerveuses dans le lobe postérieur mais nous avons mis en évidence quelques fibres très fines. En étudiant les Nerfs de la glande nous exposerons les résultats de nos recherches sur ce point.

Le lobe postérieur est essentiellement constitué par un stroma lâche formé d'un mélange d'éléments conjonctifs et névrogliques. Normalement, ces derniers sont prédominants. C'est ainsi qu'avec la dernière technique de Weigert nous avons pu observer quelques fibres fines rouges collagène et un lascis abondant mais peu serré de fibres névrogliques (jaunes) sur lesquelles sont posées çà et là des noyaux ronds et clairs ; on trouve aussi quelques rares noyaux allongés, noyaux conjonctifs.

Le tissu de cette région semble souvent infiltré par une substance amorphe ; cet aspect est particulièrement accentué dans l'hypophyse des équidés et rappelle la substance gélatineuse de Rolando de la moelle épinière.

Nous n'avons pas trouvé de lymphatiques dans le lobe postérieur (et pas davantage d'ailleurs dans le lobe antérieur) ; on voit seulement çà et là des capillaires sanguins rares et très fins.

Dans deux cas nous avons trouvé du « pigment » jaunâtre. Exceptionnellement (nous ne l'avons jamais constaté), une fente tapissée de cellules épithéliales continue l'infundibulum et descend dans l'épaisseur du lobe postérieur (Launois).

Ce lobe postérieur ne paraît donc pas avoir une valeur fonctionnelle ; il semble que ce soit une partie atrophiée de la glande, vestige embryonnaire sans importance et qui ne réagit pas aux excitations physiologiques ou pathologiques (1).

(1) Cependant quand au cours de certaines expériences faites en vue de déterminer son action, on injecte comparativement à l'animal (le lapin), un extrait de lobe antérieur et un extrait de lobe postérieur (de taureau), on voit que celui-ci est infiniment plus actif ; nous parlerons plus loin de ces expériences. Ce résultat paradoxal s'explique facilement par ce fait que la substance sécrétée par le lobe antérieur s'accumule en partie dans les vésicules situées dans la « région du hile, » au point de jonction des deux lobes, et qu'en séparant ceux-ci, l'un de l'autre, pour la préparation des extraits, le Lobe Postérieur entraîne le plus souvent avec lui ces vésicules et le produit de l'activité glandulaire qui y est contenu.

Chez le chien, on voit presque toujours ces vésicules pénétrer dans le lobe postérieur et se placer dans son stroma fibrillaire.

Le lobe postérieur n'offre d'ailleurs qu'une faible résistance à la pénétration des proliférations cellulaires du lobe antérieur ; nous avons vu dans certaines hyperplasies légères, et dans un cas de prolifération néoplasique au début, les travées cellulaires du lobe antérieur bourgeonner et avancer dans le lobe postérieur.

LE LOBE ANTÉRIEUR, GLANDULAIRE

LE STROMA CONJONCTIF

Les cellules glandulaires du lobe antérieur sont groupées en travées qui s'appuient sur un fin stroma conjonctif dans lequel se ramifient les capillaires de la glande.

La coloration par la méthode de Van Gieson est la plus commode pour étudier ce tissu connectif.

Formant une trame délicate dans l'épaisseur du lobe antérieur, le tissu conjonctif se condense et s'épaissit à sa partie postérieure et supérieure. Sa disposition suivant les différentes régions de la glande est facile à suivre sur des coupes horizontales en série. Dans la zone supérieure les travées connectives apparaissent alors épaisses, irradiant autour des vaisseaux qui descendent du pédicule dans la glande et se ramifient dans le lobe antérieur. Si on se borne à faire quelques coupes à ce niveau on pourrait croire à tort qu'il s'agit d'un développement anormal du tissu fibreux, et conclure à l'existence d'une modification pathologique. A ce niveau le lobe antérieur offre sur la coupe une surface encore très restreinte.

Mais sur des coupes faites plus bas le lobe antérieur se montre dans son entier développement. Les grosses travées initiales du tissu conjonctif se sont divisées en avançant vers les régions inférieures.

Habituellement deux gros trousseaux fibreux persistent assez distincts et descendent en s'écartant (Launois) ; on voit souvent aussi quelques épaississement du stroma conjonctif, contenant un ou deux gros vaisseaux, parfois une grosse vésicule allongée de haut en bas.

Le stroma interstitiel apparaît, sur des coupes fines, constitué par des fibres ténues qui s'implantent à la périphérie sur la capsule de la glande, et dans le centre du lobe sur les grosses travées conjonctives dont nous venons de parler. Mais cette disposition « en fibres » n'est qu'une apparence, due à la coupe ; il s'agit en réalité de minces *cloisons* insérées l'une sur l'autre, limitant entre elles des alvéoles très allongées dans lesquelles se disposent les cordons de cellules glandulaires. Des capillaires sanguins se glissent dans l'épaisseur de ces cloisons ou apparaissent coupés transversalement à leur point de jonction.

LES CELLULES

Les cellules glandulaires, disposées dans les espaces allongés, en forme d'alvéoles, que forment les cloisons du réseau connectif, se groupent en chaînes, en travées, dont l'épaisseur et la forme sont éminem-

ment variables dans les différents points d'une même coupe. Ces cordons sont enchevêtrés en tous sens de telle sorte qu'on peut voir côte à côte dans le champ du microscope des travées coupées selon leur grand axe contenant une seule ou plusieurs rangées de cellules, et, au contraire, des travées coupées perpendiculairement; celles-ci montrent un ou plusieurs étages de cellules glandulaires. Parmi les cellules, celles qui sont à la périphérie sont en contact avec la trame de soutien; les autres sont au centre de la travée, tassées l'une contre l'autre ou sont au contraire écartées par une goutte de matière amorphe, produit de sécrétion; on conçoit qu'en raison de ce dernier aspect les auteurs aient parlé d' « acinus » ou de « follicule » de l'hypophyse (Stieda, Pisenti et Viola, Caselli). Parfois, l'abondance de la substance sécrétée, amassée au centre, est extrême; les cellules sont alors refoulées vers la périphérie et le « tube » glandulaire se dilate; cette disposition s'exagère dans certains cas d'activité excessive de l'organe et peut même parfois prendre l'aspect d'une « vésicule, » semblable à une petite vésicule thyroïdienne.

Très souvent la cloison conjonctive s'amincit au point de disparaître et les cellules s'insèrent directement sur la paroi des capillaires sanguins ; ainsi, par sa portion basale, la cellule repose directement sur la paroi vasculaire parfois réduite à son endothélium (cette disposition a une importance considérable sur laquelle nous insisterons plus loin).

Les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse sont les éléments sécréteurs de la glande ; leurs caractères cytologiques affirment leur importance physiologique. Elles ont des affinités tinctoriales particulières, en rapport avec leurs fonctions, et qui, dès les premières recherches entreprises sur l'hypophyse, ont motivé leur distinction en plusieurs catégories.

D'après le Professeur J. Renaut, Dostojewski d'une part et Flech d'autre part auraient, les premiers, signalé ces deux variétés de cellules ; c'est à Lothringer (élève de Flech) que revient le mérite d'avoir bien montré leurs affinités tinctoriales différentes. Ce travail de différenciation se perfectionna peu à peu et grâce à de nombreux travaux (notamment à ceux de Rogovitch, Stieda, Pisenti et Viola, Schönemann, Louis Comte, P. E. Launois, Mulon...), nous possédons maintenant des notions précises sur la constitution de ces divers éléments.

La coloration ordinaire à l'hématéine-éosine (lavage à l'eau très prolongé après l'hématéine, et coloration légère par l'éosine) permet de distinguer deux sortes d'éléments :

Les cellules chromophiles ;

Les cellules chromophobes.

Ces dernières correspondent aux cellules principales (1) ou « Hautpzellen » de Lothringer.

(1) Par erreur, dans de nombreuses descriptions, on donne ce nom de « Hautpzellen » aux chromophiles.

LES CELLULES CHROMOPHILES. — Le protoplasma des cellules Chromophiles se teinte tantôt en bleu-violet par l'hématéine *(cyanophiles)*, tantôt en rose par l'éosine *(éosinophiles)*.

En adoptant la théorie chimique de l'analyse chromatique on a appelé les cyanophiles des « Basophiles, » les éosinophiles « Acidophiles. »

Le noyau est dans les deux variétés toujours coloré par l'hématéine.

Les cellules de l'hypophyse quand on les examine sans emploi préalable d'un réactif à l'osmium présentent des *vacuoles*, qui semblent, pour la plupart des cas, correspondre à des granulations graisseuses.

Les cellules ACIDOPHILES sont, par M. Launois, classées en deux variétés : les petites et les grandes.

Le protoplasma, fortement coloré et presque homogène quand la cellule est petite, montre au fur et à mesure qu'elle est plus volumineuse des *granulations* qui sont à la fois « aurantiophiles » « fuchsinophiles » et « sidérophiles » selon le mot employé pour l'aspect cellulaire spécial après emploi de l'hématoxyline au fer de Heidenhain.

Le noyau, condensé dans les petits éléments, présente dans les grands un réticulum délié.

Souvent et surtout quand la cellule atteint de grandes proportions on voit ses limites s'effacer. Les éléments qui étaient en contact réciproque fusionnent alors leurs protoplasmas en une masse d'apparence plasmodiale, « pseudosyncitiale »; les gra-

nulations y persistent parfois bien colorées encore par la fuchsine ou par l'hématoxyline de Heidenhain, mais elles peuvent se fondre en une « flaque noire. »

Quelques Cellules de cette série acidophile présentent des vacuoles contenant parfois une petite masse qui se colore par l'hématoxyline au fer (Launois).

Les cellules BASOPHILES sont faciles à différencier, par l'emploi de tous les colorants basiques. Nous les caractérisons souvent par la simple action de l'hématurie, suivie d'un long lavage. On les distinguera encore aisément par leur teintes violacées avec la thionine anilinée qui colore les autres en bleu.

Elles sont brun foncé par le Brun de Bismarck, bleu violet avec le vert d'iode, et sont les seules pour Comte à se colorer par le mucicarmin de Mayer de même qu'une partie de la substance colloïde.

Elles sont en général plus volumineuses que les précédentes ; parfois relativement petites, arrondies, régulières, elles sont au contraire moins bien limitées, plus irrégulières dans les formes grandes.

Si on étudie de près leur « basophilie » par des examens microscopiques minutieux, on remarque après double coloration acide et basique (Hématéine Eosine Orange), que le cytoplasme présente un léger fond rouge plus ou moins caché par l'abondance des granulations cyanophiles. Celles-ci confèrent seules à la cellule sa basophilie. Il s'agirait donc pour la cellule basophile d'une basophilie

relative due seulement à l'existence des granulations, seules réellement basophiles (Benda, Launois). Le noyau le plus souvent petit et opaque dans les petites cellules est volumineux et clair dans les grandes. Son réticulum chromatinien montre un volumineux nucléole. Dans certains cas, les granulations basophiles sont si abondantes qu'elles peuvent même cacher le noyau.

Ajoutons encore que les vacuoles sont beaucoup plus nombreuses dans cette variété de cellules, que dans les autres.

LES CELLULES CHROMOPHOBES. — Schönemann appelait ces cellules « le protoplasma riche en noyau » parce qu'elles forment souvent des amas où les noyaux semblent très rapprochés les uns des autres tandis que le protoplasma est peu visible.

Le noyau de ces chromophobes est le plus souvent clair et formé d'un réseau chromatinien très fin, nettement coloré. Il a parfois des dimensions démesurées, véritable « noyau géant. »

Quant au protoplasma il est tantôt bien limité, isolé, distinct de celui des éléments voisins; fréquemment au contraire il fusionne avec le protoplasma des éléments semblables et voisins, formant ainsi une masse peu colorable, d'aspect poreux, simple réseau un peu flou à mailles vides de granulations. Cependant on peut parfois, dans ce spongioplasme si transparent, colorer encore quelques granulations acidophiles ou basophiles.

Les cellules hypophysaires contiennent de la *graisse*. Par l'osmium ou par le Sudan on constate par l'absence habituelle de vacuoles maintenant remplacées par des grains colorés, que la plupart de ces vacuoles étaient occupées par des corps gras qui ont été dissous, à la suite des manipulations de technique, notamment par l'action du xylol, et même de l'alcool. Nous reviendrons plus loin sur ces graisses hypophysaires. Ces trois espèces de cellules chromophobes et chromophiles, acidophiles et basophiles n'ont pas dans la glande une répartition déterminée, fixe.

Contrairement à Comte et à Caselli qui leur assigne une position plus ou moins constante, nous n'avons (pas plus que M. Launois) constaté aucune régularité dans la répartition des diverses variétés de cellules sur les coupes de la glande.

RÉGION INTERLOBAIRE OU RÉGION DU HILE

Il est rare de trouver entre les deux lobes une lame conjonctive qui les sépare. Les éléments glandulaires du lobe antérieur se mettent habituellement en contact immédiat avec le tissu du lobe postérieur; ils peuvent même parfois s'avancer un peu entre les fines fibres lâches du tissu conjonctivo-névroglique de cette région.

Mais il y a dans cette zone de jonction des deux lobes des formations particulières qu'il faut étudier

sur des coupes verticales et horizontales ; on distingue ainsi dans la plupart des cas : une fissure ou fente et des Vésicules.

La FENTE, que nous appellerons de préférence fente « épithéliale » en raison de sa situation et de sa paroi, fente « paranerveuse » pour quelques auteurs, est située à la partie postérieure du lobe glandulaire ; elle s'étend plus ou moins en hauteur et en largeur entre les deux lobes. Rarement totalement absente, elle est parfois réduite à une mince portion qui sur des coupes horizontales peut prendre l'aspect d'une vésicule. Dans aucun cas, du moins chez l'homme, elle ne communique avec l'extérieur et reste toujours limitée au corps de la glande.

Sa paroi est formée par un épithélium, reposant sur une très mince formation conjonctive, analogue aux fines cloisons intraglandulaires et sur laquelle viennent se fixer les cellules. L'épithélium est constitué par un revêtement continu, en une seule couche, de cellules cubiques à gros noyau, à protoplasma mal coloré. Parfois au contraire ces cellules présentent les mêmes réactions colorantes que les cellules du lobe antérieur ; ce sont d'ailleurs des éléments analogues et qui ont la même origine. Dans un seul cas et en un seul point nous avons observé un épithélium cilié (disposition fréquente selon quelques auteurs) et qui rappellerait l'épithélium du nasopharynx ; le développement explique cette particularité comme nous l'avons vu plus haut.

Cette fente est souvent vide ; parfois au contraire elle contient une matière amorphe teintée en bleu pâle par l'hématéine.

LES VÉSICULES. — Dans cette région du hile nous distinguerons deux sortes de vésicules.

Les unes semblent remplacer la fente nerveuse et correspondre à son occlusion partielle. Formées par un simple épithélium cylindrique, souvent cilié (Launois), elles ont un contenu analogue à celui de la fente épithéliale.

Nous avons observé plus en arrière encore et même parfois en plein lobe postérieur des vésicules analogues. De même chez le chien et le mouton on en trouve en arrière de la fente épithéliale ; ces vésicules dérivent vraisemblablement des évaginations de la paroi postérieure de la poche hypophysaire primitive dont la fente épithéliale de l'adulte représente le vestige.

Les autres vésicules de la région du hile sont plus volumineuses. Elles dérivent également de la poche hypophysaire soit directement par cloisonnement, soit après bourgeonnement de son épithélium.

Par leur volume parfois considérable, par leur aspect et par leur contenu elles rappellent les vésicules de la thyroïde. Il n'y a aucune fixité dans leur nombre, dans leur volume, ni dans leur situation.

Exceptionnellement absentes, on les trouve le plus souvent dans la zone moyenne de la région ; mais elles peuvent s'avancer plus ou moins vers le

centre du lobe antérieur. Leur forme paraît sphérique si on se borne à examiner des coupes horizontales. Mais sur les coupes verticales, et surtout quand on fait des coupes en série, il est alors facile de constater que ce sont en réalité des cavités allongées de haut en bas, parfois de véritables boyaux parallèles au trajet des gros troncs sanguins qui descendent dans le corps de la glande.

Chez le mouton cette disposition est encore plus apparente.

La paroi de la vésicule est formée par un épithélium cubique mal coloré, à gros noyaux; parfois au contraire l'aspect de ces cellules rappelle celles des travées cellulaires avoisinantes et la transition est insensible entre ces deux éléments ; l'origine est d'ailleurs la même.

Si la coupe intéresse tangentiellement la paroi de la vésicule sans cependant passer par la cavité, elle montrera seulement les noyaux de l'épithélium rapprochés les uns des autres ; on pourrait alors, à un examen superficiel, croire à un simple amas de cellules rondes. L'erreur serait grave mais elle est facile à éviter ; il suffit d'être averti et d'y penser.

Le *contenu* des formations vésiculaires est variable selon les cas. Il est parfois uniquement fait d'une matière homogène amorphe, pâle, homogène. Plus souvent il est composé de deux parties :

L'une est basophile, finement granuleuse, comparable à un coagulum albumineux ;

L'autre est nettement acidophile et sidérophile, plus cohérente, mieux limitée que la précédente, et qui ressemble à la colloïde de la thyroïde.

Ce contenu remplit complètement la vésicule; cependant quelquefois il paraît rétracté et occupe seulement une partie de la cavité; il présente souvent des tourbillons, des ondulations moirées; l'épithélium de la paroi surtout dans les cas d'hypersécrétion glandulaire peut s'exfolier par places et ses débris cellulaires se mêlent alors au contenu de la vésicule.

Les vésicules de l'hypophyse prennent dans certains cas pathologiques un développement considérable; la glande peut être entièrement transformée en adénomes kystiques volumineux ou même subir une dégénérescence kystique totale (Weichselbaum, Percy-Funiwall, cités par Caselli).

Citons encore quelques formations spéciales à cette région interlobaire :

M. Launois, dans deux cas, a rencontré des éléments aplatis, accolés l'un à l'autre (*Globes épidermiques*) rappelant les corpuscules de Hassal du thymus.

Gentès a décrit notamment dans la paroi des vésicules des éléments nerveux analogues aux cellules sensitives périphériques de la muqueuse pituitaire des fosses nasales; Pirrone est du même avis.

Pisenti et Viola chez l'animal, Caselli chez l'homme, ont signalé, dans les parties limitrophes aux deux lobes, des cellules à grands noyaux, non groupées

en follicules ou en acini, et dont ils expliquent l'existence en invoquant une origine blastodermique différente pour les divers éléments du lobe antérieur (Valenti et Kupfer); les uns dériveraient de l'ectoderme, les autres de l'endoderme, comme la thyroïde.

Nos examens histologiques nous ont en effet souvent montré que les éléments épithéliaux situés au contact du lobe nerveux, en arrière de la fente épithéliale, avaient un aspect un peu différent des cellules glandulaires proprement dites. Chez l'animal, principalement chez le chien et l'âne, nous avons vu le lobe nerveux recouvert d'un tissu épithélial différent par son aspect de celui du lobe antérieur, mais fusionnant avec lui sur les bords de la fente épithéliale. C'est ce que Peremeschko puis Rogovitch ont distingué sous les noms de « Mantelschicht » et de « Markschicht », couche médullaire, et couche de revêtement.

Le développement de l'hypophyse se fait, ainsi que nous l'avons vu, par prolifération intense de la paroi antérieure de la poche hypophysaire primitive, future Fente Epithéliale; la partie postérieure de la poche n'a presque pas proliféré et demeure à un stade moins avancé de différenciation. L'évolution toujours moins complète de cette zone explique l'aspect plus ou moins différent de la couche épithéliale qui revêt immédiatement le lobe postérieur; il nous semble inutile de chercher à voir là deux parties originellement et fonctionnellement différentes.

En considérant le développement de la glande, Vésicules et Fente nous paraissent donc être des « vestiges embryonnaires ; » ils n'en sont pas moins importants : c'est ainsi que les vésicules, notamment, nous ont paru jouer un certain rôle dans le fonctionnement sécrétoire de l'hypophyse. Pisenti et Viola avaient déjà montré qu'au point de vue morphologique toutes les transitions existent entre les acini glandulaires et les cavités à colloïde. Nous envisagerons le point de vue physiologique et nous insisterons sur leur importance en étudiant la sécrétion de la glande.

L'HYPOPHYSE DE LA FEMME EN GESTATION

Un simple examen histologique d'une coupe d'hypophyse normale suffit à reconnaître aisément qu'il s'agit d'une glande importante : l'aspect polymorphe, granuleux des cellules, leur disposition en cordons serrés, la pauvreté des formations conjonctives, l'abondance du réseau capillaire, enfin l'existence d'une matière particulière amorphe (colloïde) sous forme de gouttes au centre même de ces travées et en amas plus volumineux dans les vésicules du hile, souvent même la constatation de petites quantités de cette colloïde dans les capillaires sanguins, tout cela signifie éloquemment que l'hypophyse loin d'être un organe négligeable, atrophié même pour certains auteurs, est au contraire une glande bien différenciée, utile en un mot.

Si, au lieu d'examiner (ainsi que nous l'avons fait jusqu'à présent) des coupes d'hypophyse d'homme adulte normal, on étudie la glande dans certains cas où elle offre l'aspect d'une activité considérable son rôle d'organe sécréteur et son mode de fonctionnement apparaissent encore plus nets.

Telle est en particulier le cas de l'hypophyse de la femme enceinte; la description en est instructive.

Louis Comte le premier a remarqué sur 6 hypophyses provenant de femmes mortes vers la fin de leur grossesse, une notable augmentation de poids. C'est ainsi que trois de ces glandes pesaient 1 gr. 090, 1 gr. 265 et 1 gr. 175.

Les glandes thyroïdes des mêmes sujets pesaient 17 gr. 5, 60 gr. et 100 gr. Il constata de plus, une hyperplasie cellulaire du lobe antérieur, le lobe postérieur ne présentant au contraire aucun changement.

« Les cellules du lobe antérieur sont plus serrées les unes contre les autres, » écrit-il; leur nombre paraît augmenté; les cellules ont des dimensions considérables; les vacuoles au contraire lui ont paru « en nombre restreint. » Malgré ces modifications la vascularisation ne semble pas plus considérable.

Les trois autres hypophyses n'avaient pas le même degré d'hypertrophie. Elles pesaient 0 gr. 665, 0 gr. 540 et 0 gr. 73. Le poids des thyroïdes correspondantes était : 24 gr., 3,53 gr. et 100 gr.

La substance colloïde était plus abondante dans les trois premiers cas. Le corps thyroïde, ainsi qu'on le voit aux chiffres donnés, était hypertrophié.

Louis Comte ajoute qu'il y a lieu d'admettre, après ces modifications propres à l'état puerpéral, un retour à l'état antérieur.

MM. Launois et Mulon ont repris cette étude surtout au point de vue cytologique; dans trois cas ils ont également noté une hypertrophie du lobe antérieur : capsule épaissie, vaisseaux nombreux, capillaires dilatés, bourrés de granulations abondantes et souvent même en contact direct avec les cellules; celles-ci se disposent en tubes dilatés, parfois considérables et convergeant souvent de la périphérie vers le centre de la glande. Les vacuoles ne leur ont pas paru plus nombreuses. Les cellules appartiennent aux variétés diverses décrites précédemment. On voit parfois des « noyaux doubles » ou seulement « en bissac ». Les cellules sont remarquables par leur grand nombre et par leurs aspects variés. Les unes sont petites à protoplasma pauvre en granulations, à noyaux ronds et foncés. Dans une seconde variété les éléments plus âgés sont riches en granulations. Les cellules sidérophiles sont plus nombreuses. Dans une troisième variété, les corps protoplasmiques s'accolent et, « grâce à une plasticité remarquable, forment un Pseudo-Syncytium » (Launois). Les amas de colloïde en gouttes dans les travées cellulaires sont plus abondants. M. Launois conclut

comme Comte à une activité plus grande de la glande, surtout pour les sidérophiles.

Nous avons examiné deux hypophyses de femmes mortes peu après leur accouchement : nous avons remarqué la même augmentation de volume de l'organe et les mêmes aspects d'hyperplasie. Nous n'insisterons donc pas davantage.

Nous signalerons cependant quelques amas de noyaux volumineux et clairs, très rapprochés les uns des autres, et qui correspondent à des agglomérations de cellules dont le protoplasma est à peine colorable, de dimensions très réduites et presque entièrement fusionné avec celui des éléments voisins; c'est là dans l'ensemble de l'évolution cellulaire un degré de plus que l'amas « Pseudo-Syncytial. »

Nous avons constaté une abondance considérable du produit de sécrétion aussi bien entre les cellules que dans le grosses vésicules du hile :

a) *Entre les cellules.* — En dehors de la gestation, dans toute glande normale, on trouve çà et là au centre d'une travée cellulaire une masse homogène dont l'aspect rappelle souvent la colloïde thyroïdienne. Ce n'est pas toujours une vraie « goutte », car si la coupe au lieu d'être perpendiculaire au tube glandulaire est orientée selon son grand axe, la colloïde apparaît alors sous forme d'une traînée allongée plus ou moins longue, dans le sens des rangées cellulaires. Au voisinage de cette substance les cellules sont tantôt simplement refoulées par le

produit colloïde, tantôt au contraire elles semblent prendre part à la sécrétion de cette matière : c'est ainsi qu'on peut constater les aspects suivants :

Ici le protoplasma est volumineux, bourré de granulations.

Là, dans un autre élément, il s'éclaircit; les granulations se groupent à la périphérie; finalement, peu colorable, flou, ayant abandonné ses grains, le cytoplasme perd ses limites tandis que le noyau est devenu clair, transparent.

Chez la femme enceinte ces figures sont extrêmement fréquentes; les amas colloïdes intercellulaires, sont très abondants. Au fur et à mesure qu'on se rapproche du hile de la glande, ils sont encore plus considérables.

b) *Dans la région du hile.* — Toutes les formations cavitaires sont volumineuses, distendues par leur contenu.

Celui-ci se présente toujours sous ses deux aspects (basophile et acidophile). La paroi épithéliale prend une part manifeste à la sécrétion, et l'intensité du processus peut même amener sa prolifération et son exfoliation partielle.

L'ensemble de ces vésicules, leur distension, rappelle parfois à s'y méprendre une coupe de glande thyroïde.

Dans le voisinage des vésicules, les tubes ou travées glandulaires sont eux aussi dilatés par une substance abondante analogue le plus souvent au

contenu des vésicules; ainsi s'établissent toutes les formes de transition entre l'aspect, en coupe transversale, d'une travée cellulaire ordinaire et les grosses vésicules du hile. C'est là un fait capital, qui atteste l'utilisation fonctionnelle commune de ces parties morphologiquement différentes (1).

Les vaisseaux sanguins capillaires sur la face externe desquels s'implante la face basale des cellules glandulaires et qui contiennent normalement des particules analogues à la matière colloïde intercellulaire présentaient, dans nos deux hypophyses de femmes récemment accouchées, des boules énormes de matière colloïde tantôt accolées à leur paroi interne, tantôt libres entre les hématies dans la lumière du vaisseau.

En résumé, chez la femme, sous l'influence de la gestation, nous avons à notre tour constaté une hyperactivité et une hyperplasie glandulaire avec augmentation de la colloïde; nous insistons sur la dilatation des vésicules par le même produit qu'on trouve aussi très abondant entre les vésicules et dans les capillaires.

(1) Nous étudierons plus loin des faits nombreux (expérimentaux et chez l'homme à la suite des maladies) où cette sécrétion hypophysaire était également accrue : toujours l'augmentation de la colloïde dans les grosses vésicules du hile nous a paru liée à l'hyperactivité glandulaire. (Nous verrons plus loin comment interpréter cette réplétion vésiculaire.)

LES PRODUITS DE SÉCRÉTION DE L'HYPOPHYSE

Les produits de sécrétion hypophysaire visibles par le simple examen des coupes sont de deux ordres : des graisses et des matières amorphes analogues à la colloïde de la thyroïde (1).

La Sécrétion graisseuse. — Quand on examine des coupes d'hypophyse, préparées sans passage dans les dissolvants de la graisse (xylol...), par le procédé de la congélation par exemple et traitées par l'osmium ou le Sudan on remarque grand nombre de granulations graisseuses. Si on compare alors ces coupes à d'autres, traitées par le xylol, on aperçoit des vacuoles à la place des grains colorés par le premier procédé. Nous avons déjà parlé de la présence de ces vacuoles.

Signalées depuis longtemps (Rogovitch, Lothringer, Stieda...) elles ont été prises par quelques auteurs pour une lésion dégénérative de la glande. D'autres ont cru y voir une altération cadavérique. Dans un récent travail, Pirrone est le seul à soutenir encore une pareille opinion.

(1) Envisageant l'action hypertensive de certains extraits hypophysaires, nous nous sommes demandé si la glande contient des éléments adrénalogènes comme on en trouve dans la Surrénale; par la réaction du perchlorure de fer de Vulpian et par la recherche de la réaction chromaffine sur des coupes fraîches, pratiquées à main levée, nous n'avons pas vu apparaître de colorations « vert noirâtre » par le premier procédé, ni « brun foncé » par le second, comme on en obtient quand, par exemple, on immerge dans du liquide de Muller un fragment de surrénale.

La présence de graisses dans l'hypophyse est un phénomène normal (Benda, Launois, Loeper, Esmonet, Mulon...). Il s'agit bien d'une véritable élaboration de la graisse dans le corps même de la cellule ; ce n'est d'ailleurs pas là un cas spécial à l'hypophyse ; la formation de graisses dans lessurrénales, dans le foie..., est un phénomène analogue, normal.

La graisse hypophysaire se présente sous la forme d'une multitude de grains noirs (après emploi de l'osmium).

Les dimensions de ces petites masses graisseuses sont cependant assez variables. Tantôt punctiformes, tantôt au contraire plus volumineuses, arrondies, elles se montrent parfois sous forme de gouttelettes accolées les unes aux autres ; cet aspect a été décrit sous le nom de « corps muriformes » (Lœper) ; cela ne constitue pas, pour M. Launois, une formation spéciale, il tend à y voir simplement une conséquence des manipulations de la technique employées. Sur une coupe que nous reproduisons, Pl. III, on remarquera plusieurs « corps muriformes » qui apparaissent ici comme des vésicules claires, petites, agminées en rosace ; il s'agit ici d'une coupe qui a subi l'action du xylol, ce qui explique l'aspect transparent, vésiculeux, des gouttelettes graisseuses. On voit d'ailleurs sur la même coupe des grains noirs, opaques.

Cet aspect différent des graisses sur la même

coupe, traitée par le xylol, prouverait qu'elles ne sont pas toutes solubles au même degré et qu'elles sont peut-être des compositions chimiques variables. Un rapprochement s'impose avec les constatations faites par Bernard et Bigard sur les capsules surrénales; ces auteurs y ont remarqué des graisses plus ou moins solubles dans le xylol (graisses labiles...).

En somme, la nature même des graisses de l'hypophyse est mal connue encore. Ce que nous en avons dit semble prouver qu'elles sont de composition diverse. Elles paraissent assez pauvres en oléine et plus ou moins combinées à une molécule albuminoïde (lécithine...).

Il n'y a pas de localisation spéciale pour les particules graisseuses : on les trouve dans tous les points de la glande, dans le protoplasma des diverses cellules (les vacuoles sont plus marquées cependant dans les cyanophiles) et même dans les chromophobes; les granulations graisseuses existent aussi dans les amas de matière colloïde et jusque dans les capillaires sanguins; là parfois on les voit encore dans le corps des leucocytes. Nous avons vu aussi, dans des cas très rares, de la graisse parmi le contenu des grandes vésicules du hile.

Dans des glandes fraîches provenant d'animaux divers (bélier, lapin, cobaye, chien, chat), M. Launois a trouvé des granulations graisseuses.

LA COLLOÏDE (1)

La substance amorphe, qu'on trouve dans les différents points de l'hypophyse et dont l'aspect est analogue à la colloïde de la glande thyroïde, n'est pas l'indice d'un processus dégénératif ainsi que l'ont prétendu quelques auteurs. C'est un produit de sécrétion.

Elle existe, quoique en moindre quantité, dès les premiers âges de la vie, et dans l'étude du développement phylogénique de la glande on la voit déjà sous forme de flaques pâles entre les cellules hypophysaires des amphibiens. Chez l'embryon humain c'est à trois mois et demi que la première colloïde des vésicules apparaît.

Les analogies de cette colloïde avec celle que sécrète la thyroïde ont été signalées au cours des premières descriptions histologiques de la glande.

Dans l'hypophyse tous les auteurs s'accordent maintenant à décrire deux espèces de produits de sécrétion basophile et éosinophile (2).

(1) Respectant la tradition établie par les auteurs, nous conserverons à regret ce terme de « colloïde, » bien que cette dénomination n'implique aucunement la *qualité physique* de *colloïde* par opposition à *cristalloïde*.

(2) Caselli distingue aussi deux colloïdes : l'une, basophile, sur la nature de laquelle il ne se prononce pas; l'autre, éosinophile, pour laquelle il est moins réservé, à tort peut-être : en effet, l'éosinophilie d'une partie des cellules lui paraît être une preuve que ces éléments ont la propriété d'assimiler un produit dérivant de la destruction habituelle des hématies en présence de ces cellules, produit que ces mêmes cellules éosinophiles, remettent ensuite en circulation sous une forme plus ou moins modifiée et qui serait la « colloïde rouge » (!)

De même, *dans la thyroïde*, à côté de la colloïde rouge qui remplit la plupart des vésicules, on a distingué un produit plus pâle, parfois basophile, d'aspect plus diffluent, notamment quand il s'épanche dans la trame conjonctive entre les vésicules et distend les lymphatiques.

Il nous a semblé aussi, que pour l'hypophyse il y avait le plus souvent dans les tubes glandulaires, dans les capillaires, dans les grosses vésicules du hile, un produit nettement éosinophile, homogène et fortement coloré. Mais cependant on trouve aussi fréquemment une substance bleu pâle, moins homogène, plus finement granuleuse et qui a plutôt l'aspect d'un exsudat albumineux coagulé; on la trouve dans les vésicules, mélangée à l'autre, mais on la voit aussi diffluer entre les cellules, entourer les capillaires comme un manchon, notamment dans les cas d'hypersécrétion glandulaire intense. (Voir notamment Pl. VI et XI.) Sur un chien mort après ligature de l'intestin, nous avons constaté un aspect analogue dans une *parathyroïde*. (Voir Pl. XIII.)

Ajoutons enfin que la colloïde hypophysaire est souvent fuchsinophile ou colorée en noir par l'hématoxyline au fer, aussi bien dans les gouttes intercellulaires que dans les capillaires et dans les grosses vésicules. (Voir Pl. X.)

Sur une thyroïde provenant d'un homme mort d'occlusion intestinale (Pl. XIV), après coloration à l'hématoxyline au fer, Van Gieson, la colloïde pré-

sente les mêmes affinités (fuchsinophile et sidérophile) que celle de l'hypophyse.

Rapports de la Colloïde avec les Cellules. — L. Comte, soucieux de conserver à chacune des espèces cellulaires des caractères distinctifs (cyanophiles et éosinophiles), a prétendu que la colloïde provenait des cyanophiles,

Mais pour qui s'est convaincu de l'unité cellulaire des éléments de l'hypophyse la question perd de son importance. La diversité des affinités tinctoriales de ces colloïdes est comparable à la variété des granulations qu'élabore la cellule; elles sont aussi les unes basophiles, les autres éosinophiles... Par l'emploi de la thionine anilinée nous distinguons rapidement les basophiles (violettes) des autres cellules, et, de même, nous trouvons parmi la colloïde bleue des parties nettement violettes par métachromasie.

Nous insistons sur ce mélange en divers points de la glande de produits ayant au moins deux réactions tinctoriales différentes et sécrétés par les cellules glandulaires, attestant la dualité du produit sécrété parallèlement à la dualité fonctionnelle des cellules.

Nature de ces colloïdes. — Nous savons encore peu de chose sur la nature chimique de ces produits de sécrétion. Pour leur similitude d'aspect on les envisage comme des produits comparables à ceux de la glande thyroïde. D'ailleurs l'hypophyse a une composition chimique analogue à celle de la thy-

roïde; on y a retrouvé de l'iode et de l'iodothyrine (Baumann, Oliver et Schafer). Il est à remarquer qu'on trouve encore de la colloïde en d'autres parties de l'organisme : dans la prostate, dans les vésicules séminales... Launois, citant Durck, nous apprend que cette colloïde est insoluble dans l'eau, dans l'alcool, dans l'éther et ne donne pas de gélatine par la coction. Contrairement à la mucine, elle se gonflerait par l'acide acétique, pour s'y dissoudre ensuite; les alcools la gonflent, l'HCl étendu la dissout; quant à ses réactions colorantes, elles sont très variables.

Nous inclinons à croire cependant que, parmi les diverses substances colloïdes de l'hypophyse, il en est qui se rapprochent de la mucine : en effet, par l'emploi du violet de méthyle, et surtout avec la thionine anilinée, nous avons fréquemment rencontré, mélangée à une colloïde bleue, une substance dont la couleur métachromatique violet-rouge intense rappelle la teinte habituelle de la mucine.

L. Comte, se fondant sur les résultats obtenus par l'emploi du mucicarmin de Paul Mayer, se demande aussi si les masses colloïdes de l'hypophyse ne renferment pas de la mucine.

R. Pirone décrit deux produits analogues à ceux que Galéotti attribuait aux vésicules thyroïdiennes : l'un basophile formé par les granulations basophiles, élaborées par le protoplasma, et qui serait de la mucine; — l'autre constitué par les granulations

éosinophiles et fuchsinophiles, formé avec la collaboration de l'activité nucléaire, et qui serait de la colloïde.

Nous ne sommes pas encore en mesure de nous prononcer d'une façon définitive sur la nature de ces colloïdes ; l'état actuel des connaissances ne nous y autorise pas.

Nous ferons seulement remarquer, d'après nos examens, que l'hypophyse des enfants et des animaux jeunes, malgré une activité dont témoignent les aspects cellulaires très divers, contient peu de colloïde éosinophile homogène, tandis que la glande des sujets âgés en contient relativement beaucoup, notamment dans ses vésicules, et sous un aspect encore plus homogène que celle de l'adulte, plus épaisse, d'aspect éburné, plissée. Aussi nous nous sommes demandé si quelques-unes de ces substances sécrétées n'étaient pas, à dessein, retenues dans les vésicules de la glande, soit à cause d'une composition chimique différente, soit en raison de leur utilisation moins immédiate.

L'EXCRÉTION

LES VAISSEAUX DE LA GLANDE

L'étude de l'excrétion des produits élaborés par l'hypophyse offre un double intérêt; elle enrichit nos connaissances sur le fonctionnement de la glande elle-même ; en outre, les phénomènes qu'elle nous révèle ont une portée plus étendue et nous fournissent des notions qui s'appliquent à la généralité des glandes à sécrétion interne.

L'examen histologique de l'hypophyse montre en effet de la façon la plus démonstrative le passage des produits élaborés par l'épithélium glandulaire (graisse, colloïde...) dans les capillaires sanguins avec lesquels les cellules se mettent en contact. L'existence simultanée des mêmes subtances entre les cellules, à l'intérieur des vésicules et dans la lumière des capillaires, constitue un aspect fréquent de l'activité sécrétoire de la glande. La constatation en est facile.

Le produit de sécrétion s'évacue donc par *passage direct dans le sang*. Ce fait a été fréquemment constaté par la plupart des auteurs qui se sont occupés de

l'hypophyse; quelques-uns cependant ont cru avoir des coagulations sanguines, ou même des bourgeonnements de la paroi vasculaire... Il est inutile de réfuter ces objections qui tombent devant les constatations histologiques les plus nettes.

Si la présence de ces gouttes de colloïde dans les vaisseaux est bien connue, on a cependant peu insisté sur les phases successives de l'« excrétion » depuis la cellule jusqu'au capillaire.

Sur nos coupes d'hommes et d'animaux (car nous avons souvent trouvé de la colloïde dans les vaisseaux hypophysaires des jeunes chiens et des agneaux) nous avons observé tous les aspects de cette migration. Ils sont nettement visibles sur nos planches, notamment sur les planches III, IV et VI.

Tantôt un fin capillaire est plus ou moins injecté, rempli sur une longueur variable de son trajet, par la colloïde; on pourrait croire à un *lympathique* distendu par un produit de sécrétion. Cet aspect est comparable à celui des lymphatiques de la thyroïde; mais ce n'est là qu'une apparence, et si on suit le vaisseau plus loin sur la même coupe ou sur des coupes en série, on arrive toujours à la limite de la zone de colloïde r la masse des hématies qui ont été par elle refoulées plus ou moins loin.

Le produit de sécrétion se montre parfois sous forme de grains ronds isolés ou agminés, parfois en une goutte, entourée par les hématies. Nous avons même trouvé des boules de colloïde jusque dans les Vei-

nules émergeant hors de la glande, à la partie supérieure de la région hypophysaire.

Dans certains cas les hématies sont englobées par la substance amorphe qui paraît exsuder de la paroi interne du capillaire ; ou bien encore on voit la goutte de colloïde s'élever de la paroi sur laquelle elle s'appuie, pour s'en dégager tout à fait, un peu plus loin.

On note parfois des leucocytes qui semblent particulièrement abondants au voisinage de cette colloïde.

Etudie-t-on des hypophyses présentant les signes histologiques d'une hyperactivité sécrétoire marquée, ces différentes figures sont encore plus accentuées : capillaires injectés dans la totalité de leur cavité ; gros flocons, boules de colloïde jusque dans les vaisseaux plus volumineux ; formation entre la paroi vasculaire et les cellules, qui reposaient sur elle, d'un manchon de substance amorphe, prête à passer par endosmose dans le vaisseau. La colloïde s'épanche entre les rangées cellulaires, en flaques, formant des masses anhystes ; elle injecte et distend les travées conjonctives.

Nous avons même constaté fréquemment la rupture des plus fins capillaires ; les hématies viennent alors s'éparpiller entre les cellules. Il y a contact direct des éléments figurés du sang avec les cellules glandulaires. Dans quelques glandes fraîches de mouton adulte sain, nous avons également remarqué ce rapport intime des hématies avec les travées cellulaires (voir Pl. IV). Nous aurions volontiers attribué cette dis-

position aux manipulations de la confection des coupes si ce fait n'avait été par nous plusieurs fois constaté ; nous savons en outre que des aspects analogues ont été décrits par Schmidt dans la thyroïde, par Hultgren et Anderson dans la substance médullaire des surrénales, et par M. Mulon dans la réticulaire des mêmes glandes (cités par M. Launois). Nous n'avons cependant pas encore posé des conclusions définitives à ce sujet.

Signalons aussi ce fait que les colorants teintent souvent çà et là certaines hématies d'une façon élective.

Des granulations graisseuses se rencontrent également dans l'intérieur des capillaires. Les graisses nous ont paru d'ailleurs suivre une excrétion parallèle à celle de la colloïde et nous les retrouvons successivement dans les cellules, entre elles, dans les capillaires, et dans les vésicules.

Nous avons de même remarqué dans cette parathyroïde de chiens dont nous avons parlé plus haut (voir pl. XIII) la présence au centre d'un capillaire sanguin de masses volumineuses et arrondies en forme de gouttelettes.

*
* *

Nous avons recherché quelle part les *lympathiques* prennent à l'excrétion des produits de l'hypophyse.

Les analogies de structure entre l'hypophyse et la thyroïde pouvaient porter à croire que les lympha-

tiques auraient ici comme dans l'autre glande un rôle vecteur important pour l'évacuation des produits sécrétés. Mais, contrairement à la thyroïde où il est relativement facile de les mettre en évidence, nous n'avons jamais pu constater nettement l'existence d'un réseau lymphatique dans l'hypophyse.

Cependant certains auteurs en parlent, mais ils ne disent pas comment ils ont reconnu ces vaisseaux. C'est ainsi que Caselli prétend (sans donner d'autre explication) que les lymphatiques sont abondants et forment des lacunes. Pisenti et Viola sont plus réservés et, parlant de la colloïde qui s'infiltre entre les traînées cellulaires et dans la trame conjonctive, ils ne croient pas voir là des lymphatiques injectés par la sécrétion.

Préoccupés de vérifier ces assertions et n'ayant jamais pu nous convaincre de l'existence de lymphatiques par les procédés ordinaires de coloration de nos coupes, nous avons cherché si par l'orcéine ou la fuchséline on pouvait déceler quelques fibres élastiques sur les fins vaisseaux de la glande (les lymphatiques contenant fréquemment des fibres élastiques) nos résultats ont été négatifs. De même, les injections interstitielles au nitrate d'argent ne nous ont rien montré.

La distinction des capillaires sanguins et lymphatiques est souvent difficile ; on s'expose à les confondre si on se base uniquement sur leur structure et leur topographie. Ils diffèrent surtout par leur con-

tenu . toutes les fois que nous avons cru voir un lymphatique rempli par le produit de sécrétion, en suivant attentivement le vaisseau, le long de son rajet, nous avons toujours retrouvé plus ou moins loin la masse des hématies refoulées par la substancei nfiltrée dans le capillaire.

On peut encore prendre, pour un lymphatique, certains aspects de la trame conjonctive interstitielle, clivée, injectée par la colloïde épanchée.

Nous nous sommes servis alors de la méthode de Gérota (1) qui a donné sur la plupart des organes les résultats les plus précis pour l'étude des réseaux lymphatiques. Nos recherches ont été vérifiées et confirmées par M. Cunéo, particulièrement compétent en cette matière et qui a répandu l'usage de cette technique.

Nous avons pris pour cela des têtes fraîches de moutons sacrifiés à peine quelques heures auparavant. Après ouverture du crâne nous soulevons la masse cérébrale d'avant en arrière avec précautions; le chiasma est coupé, et sans toucher à la tige pituitaire nous poussons l'injection dans le lobe postérieur ou dans le lobe antérieur de la glande laissée en place, en piquant à travers la tente de l'hypophyse.

(1) Piqûre avec une aiguille très fine et injection, sous pression modérée et bien égale, d'une masse récemment préparée, composée de bleu de Prusse broyé avec de la térébenthine et dissous dans l'éther sulfurique. Après injection on peut fixer dans le formol, inclure et pratiquer des coupes. On peut faire un examen macroscopique direct ou après coupes à main levée; il vaut mieux fixer au formol, inclure rapidement et pratiquer des coupes.

Jamais nous n'avons réussi à injecter des lymphatiques ; l'injection a souvent pénétré dans le réseau très riche des capillaires sanguins (reconnaissable à la présence des hématies). Nous avons vu ces capillaires se collecter dans les veines qui gagnent le pédicule de la glande.

A moins de démonstration formelle, nous ne pouvons donc pas croire à l'existence des lymphatiques de l'hypophyse. N'est-ce d'ailleurs pas conforme à la règle habituelle des organes intracraniens et de la moelle ? Les méninges même en semblent dépourvues. On peut admettre que l'hypophyse, dont les vaisseaux et la charpente conjonctivo-névroglique ont une origine commune avec les organes encéphaliques, possède un régime circulatoire analogue aux autres parties intracraniennes.

Ne pourrait-on pas rapprocher de cette *absence de lympathiques* ce fait que les produits sécrétés passent directement dans les capillaires sanguins ?

Qu'on nous permette enfin de comparer encore, à ce point de vue, l'Hypophyse et la *thyroïde*.

L'importance du réseau lymphatique thyroïdien semble en effet en rapport avec le grand nombre des vésicules dont ces vaisseaux sont les voies évacuatrices.

La cellule thyroïdienne est bipolaire : elle déverse certains produits directement dans le capillaire sanguin sur lequel elle s'appuie par sa base ; mais « la matière colloïde sort de la cellule par le point opposé

à celui qui est en contact avec les vaisseaux; elle s'accumule dans une cavité limitée par les cellules sécrétantes » (M. Garnier) : la vésicule.

La cellule hypophysaire élimine également ses produits par ses deux extrémités; par sa région basale juxta-vasculaire et par sa portion opposée la plus rapprochée du centre de la travée cellulaire; mais ici deux faits concordent, si du moins ils ne sont pas liés l'un à l'autre : la rareté des vésicules (par rapport au grand nombre des vésicules thyroïdiennes) et l'absence de lymphatiques.

La colloïde est épanchée dans la trame interstitielle qu'elle gonfle et, de là, ainsi que celle des vésicules, elle est évacuée dans les capillaires sanguins; c'est là vraisemblablement la raison de l'abondance des produits sécrétés apparents dans ces vaisseaux.

***

Les *Artères* de l'hypophyse viennent de la carotide et se ramifieraient, selon Gentes, séparément dans chaque lobe. M. Launois n'a pas retrouvé cette systématisation.

Nos coupes en séries nous ont montré que la vascularisation du lobe postérieur est minime; nous avons noté ainsi quelques vaisseaux à la périphérie de l'organe mais toujours nous avons vu l'irrigation principale se faire par des vaisseaux qui descendent

dans la glande par le pédicule et se capillarisent très vite. Les *Veines* correspondantes nous avaient paru suivre un trajet analogue, et ne pas se jeter dans le sinus caverneux, ainsi que l'écrivent certains auteurs.

Des injections colorées poussées dans les capillaires de la glande pouvaient seules nous renseigner d'une façon formelle sur la destinée ultérieure des veines efférentes.

C'est ce que nous avons pu étudier quand, par la technique de Gérota, au lieu de remplir des lymphatiques nous avons injecté les capillaires sanguins. En poussant la masse colorée nous avons vu le bleu gagner le pédicule, injecter très légèrement un petit réseau délicat de la dure-mère dans la région voisine et pénétrer (nous avons constaté le fait deux fois) dans les veines du réseau pie-mérien des circonvolutions cérébrales voisines. Quelle est la signification d'une pareille disposition? Les veines venues de l'hypophyse se ramifient-elles à nouveau au contact des organes encéphaliques? S'il était démontré d'une façon formelle que le sang sortant de l'hypophyse se dirige vers le cerveau, cette constatation aurait une importance considérable au point de vue physiologique ; car elle établirait l'existence de rapports évidents entre cette glande et le névraxe.

Il est téméraire de formuler une hypothèse à ce sujet. Nous exposons ces deux seuls cas sans les interpréter.

LES NERFS DE L'HYPOPHYSE

Alors que toutes les glandes sont riches en nerfs, on trouve à peine quelques rares filets dans l'hypophyse. Nous avons déjà, plus haut, vu à propos du lobe postérieur qu'on ne peut constater la présence d'aucune cellule nerveuse dans cette région.

Sur des coupes verticales antéro-postérieures intéressant les deux lobes et la tige pituitaire ainsi que la partie adjacente du cerveau (par technique de Nissl ou par la récente méthode de Cajal nous n'avons, ni dans le lobe postérieur ni dans le lobe antérieur, pu rencontrer de cellules nerveuses. On n'en trouve pas au-dessous de l'infundibulum ; dans la tige, il n'y en a déjà plus ; mais on voit des fibres fines aller jusque dans le lobe postérieur et s'y perdre ; quelques-unes même se ramifient dans le lobe antérieur. Nous avons vu, très rarement d'ailleurs, quelques fibrilles se terminer par un renflement au voisinage de la cellule.

Nous nous demandons, sans avoir pu vérifier le fait, si l'hypophyse ne reçoit pas des fibres sympathiques du plexus péricarotidien, qui lui arriveraient le long de ses artérioles.

L'HYPOPHYSE DE QUELQUES ANIMAUX

Nous n'avons pas eu l'intention de faire ici une étude d'anatomie comparée. Nous nous sommes contentés d'examiner l'hypophyse des animaux qui peuvent servir aux recherches expérimentales courantes. C'est ainsi que nous avons étudié la disposition et la structure de la glande chez un grand nombre de moutons, de chiens, de lapins, de bœufs. Il est facile en effet de se procurer des organes de ces animaux. Nous avons également fait des coupes de glandes de chat adulte et nouveau-né, de cheval et d'âne.

La forme générale extérieure de l'hypophyse est chez ces animaux souvent très différente de celle de l'homme ; ce point n'offre aucun intérêt. La situation de la glande chez le chien présente au contraire une particularité à noter : la selle turcique ici est à peine excavée ; la dure-mère ne recouvre pas l'hypophyse et la glande baigne dans le liquide céphalorachidien.

Chez le mouton l'hypophyse est logée dans une dépression osseuse profonde, recouverte par la dure-

mère et son ablation même sur le cadavre après large ouverture du crâne est délicate, et expose à des déchirures du parenchyme.

Au point de vue de leur *structure* les glandes de ces divers animaux présentent quelques particularités qui les distinguent de celle de l'homme.

Chez le cheval notamment on voit sur une coupe transversale de la glande que le lobe postérieur est entouré sur la plus grande partie de sa surface par un tissu épithélial qui à première vue semble tout à fait distinct du lobe antérieur. Il est formé de cellules à protoplasma pâle, moins volumineuses que celles de ce lobe et qui ne possède pas la même variété d'affinités colorantes; les noyaux sont uniformément colorés. En un mot, il n'y la pas là la différenciation cellulaire perfectionnée du lobe antérieur.

Cette couche (nous en avons déjà parlé plus haut) n'a cependant pas une origine différente de celle du lobe antérieur. Elle forme la paroi postérieure de la Fente hypophysaire, mais son tissu n'a pas subi la même différenciation que celui de la paroi antérieure de l'ancienne poche hypophysaire qui a formé par prolifération les éléments glandulaires importants.

Il y a en outre dans cette couche quelques vésicules; elles contiennent un produit pâle et presque transparent.

Nous retrouvons une disposition analogue, plus ou moins marquée chez la plupart des animaux que nous avons examinés.

L'hypophyse du Mouton (1). — La glande du mouton nous a retenu plus longtemps. Elle nous a paru par sa structure et par la différenciation plus élevée de ses cellules plus rapprochée de celle de l'homme. Aussi avons-nous choisi cet animal pour quelques expériences.

Pour nous rendre un compte exact de la structure de l'hypophyse du mouton, nous avons pratiqué sur une glande d'animal adulte, entier et sain, 70 coupes horizontales et 77 coupes verticales en série.

Sur une coupe horizontale les deux parties paraissent séparées par une fente qui se prolonge en avant en s'effilant dans le lobe antérieur. Le lobe postérieur est coiffé par le lobe glandulaire qui le déborde ; il est revêtu en avant par épithélium comparable à celui dont nous venons de parler à propos de l'hypophyse du cheval, mais beaucoup moins épais que chez cet animal.

La partie glandulaire présente des cellules en tous points analogues à celles de l'homme (les cyanophiles ne sont pas aussi foncées) qui se groupent en acini comme le montrent de préférence les coupes horizontales.

Sur les coupes verticales, au contraire, la disposition en travées souvent allongées de haut en bas entre des capillaires qui ont la même direction et remontent

(1) Son poids est relativement considérable 0 gr. 60 en moyenne, à peu près même poids que chez l'homme. L'hypophyse du chien est au contraire très petite.

en convergeant vers le pédicule, est très accentuée.

Ajoutons que la fente épithéliale paraît séparer en bas les deux lobes jusqu'à la surface de la glande.

Il y a de la colloïde en abondance dans les vaisseaux (voir sur la Pl. IV) et on trouve des vésicules dans la partie moyenne de la glande, notamment au niveau de la fente épithéliale.

Chez l'*agneau* nous n'avons pas trouvé de différence considérable avec le mouton, la colloïde est déjà assez abondante en divers points, mais elle est plus pâle, on la trouve en amas de substance amorphe, entre les cellules, plutôt qu'à l'intérieur de vésicules.

Les cyanophiles sont encore moins vigoureusement colorés. Ajoutons enfin que chez le *lapin* et le *chien* les cellules sont bien moins nettement différenciées en basophiles et en acidophiles.

VUE GÉNÉRALE SUR LA SÉCRÉTION DE L'HYPOPHYSE L'UNITÉ DE LA CELLULE HYPOPHYSAIRE

APPRÉCIATION DE L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE DE L'ORGANE

L'hypophyse apparaît tant par sa structure que par sa sensibilité aux diverses irritations, comme un organe hautement différencié.

Le polymorphisme de ces cellules glandulaires suffirait à le prouver. Toutes les formes cellulaires (éosinophiles, basophiles, chromophobes...) ne sont que les aspects variés d'un même élément. A cette diversité fonctionnelle s'oppose l'unité de nature de la cellule hypophysaire. Les différences morphologiques et tinctoriales des éléments visibles sur une même coupe correspondent simplement aux divers stades des sécrétions.

Cette *présence simultanée des différentes phases sécrétoires* est permise par le fonctionnement particulier, d'une glande à sécrétion interne, telle que l'Hypophyse.

En effet il n'y a pas vraisemblablement ici cette obligation de répondre immédiatement à une excitation brusque, à laquelle sont soumises certaines glandes à sécrétion externe, les glandes salivaires ou gastriques par exemple; la fonction de l'hypophyse, élaboratrice de produits qu'on croit destinés à agir après leur passage dans le sang sur l'immunité, sur l'appareil circulatoire et sur le développement de certaines parties de l'organisme ne semble pas nécessiter des phases alternantes d'action rapide et de repos (comme pour la plupart des glandes à conduit excréteur) mais au contraire une action lente et *continue*.

C'est pourquoi, les différents aspects cellulaires se rapprochent et se mêlent; seules des excitations anormales, excessives ou trop prolongées, permettent la prédominance exagérée de certaines formes cellulaires, attestant l'hyperactivité de l'organe, ou bien son épuisement (chromophile ou chromophobe).

Une hypothèse analogue pourrait peut-être expliquer la pauvreté de la glande en nerfs; puisqu'il n'y a pas d'excitation brusque à lui transmettre, elle règle peut-être directement sa fonction d'après la composition du sang qui la baigne. S'il n'y a donc pas ici deux ou plusieurs types cellulaires entièrement différents (comme dans les glandes gastriques par exemple) la même cellule hypophysaire est cependant douée de *facultés sécrétoires différentes*. N'est-ce pas là d'ailleurs une des qualités des cellules

glandulaires en général que de posséder des capacités multiples, pour un même élément ? Les cellules hépatiques ajoutent à leurs autres fonctions (antitoxiques...) la propriété d'élaborer des produits très divers : graisses, glycogène... Les glandes salivaires ne montrent-elles pas des cellules diverses dérivées d'un même type histologique. « Dans un seul et même épithélium glandulaire, chez le même animal, l'activité sécrétoire peut changer de mode et substituer à une cellule séreuse une cellule à zymogène ou une cellule à mucus. » (Prof. J. Renaut.)

L'irritation pathologique peut à son tour provoquer des modifications du même ordre sur les épithéliums. L'hypophyse y est sujette; il n'est pas rare de voir chez elle le trouble morbide accentuer encore les différences d'aspects, et même fixer certaines hyperplasies de réaction sur l'un ou l'autre type cellulaire fonctionnel (cyanophiles ou éosinophiles). C'est ainsi que dans un cas de prolifération néoplasique au début nous avons remarqué que la série cellulaire basophile faisait presque tous les frais de l'hyperplasie. Vassale et Sacchi auraient provoqué une multiplication particulière des cyanophiles par lésion expérimentale de la glande, si l'on en croit Caselli, qui signale à son tour la prépondérance des cyanophiles dans les altérations de l'organe. Pirrone aboutit à des conclusions analogues.

A l'autopsie d'un géant acromégalique et diabéti-

que, MM. Launois et Roy ont trouvé une tumeur hypophysaire presque exclusivement formée d'éosinophiles. La prolifération peut donc se faire selon telle ou telle forme (éosinophile ou basophile) ; ce n'est toujours que l'accentuation des variétés fonctionnelles du même type anatomique.

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA CELLULE SES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES

Etudier les transformations successives de la cellule glandulaire, c'est étudier le mécanisme intime de la sécrétion.

Nous avons considéré d'abord deux types principaux (acidophile et basophile) formés par un noyau arrondi entouré d'un protoplasma bien coloré, riche en granulations et possédant des vacuoles pleines de graisse ; nous avons montré les divers aspects de ces éléments. Il s'agit là de cellules glandulaires en activité élaboratrice.

Les chromophobes correspondent selon toute évidence à des éléments épuisés ayant achevé leur travail sécrétoire.

Enfin, les amas de noyaux clairs, entourés d'un protoplasma peu délimité et mal coloré (Kernhaufen) nous représentent nettement le terme ultime des transformations cellulaires.

Mais, arrivé à ce dernier stade, la cellule ne meurt

pas, elle va reprendre une forme jeune et subir un nouveau cycle évolutif.

I

Comme point de départ on peut donc considérer l'élément cellulaire pauvre de protoplasma et presque entièrement réduit à un grand noyau clair (amas de noyaux, Kernhaufen) : véritable stade d'épuisement complet ou de repos, période d'indifférence fonctionnelle.

II

Dans une seconde phase le noyau s'est condensé et apparaît entouré d'une mince auréole de protoplasma que l'éosine colore d'une façon homogène.

Selon la remarque de M. Launois on ne trouve pas encore de basophiles parmi ces cellules jeunes (1).

III

Par transitions successives nous arrivons à l'élément adulte en pleine activité : le noyau est devenu plus sombre ; il contient un volumineux nucléole. Le protoplasma est plus volumineux ; il présente des vacuoles (graisses...) ; il est bourré de granulations (colorables par la fuchsine, par l'orange G...) surtout au pourtour du noyau.

(1) Cela se conçoit aisément, car le protoplasma ne contient pas encore les granulations de l'élément adulte ; la cellule cyanophile adulte doit en effet sa réaction tinctoriale particulière à de nombreuses granulations basophiles semées sur un fin réseau protoplasmique dont le fond reste toujours légèrement acidophile (Benda, Launois).

Par l'hématoxyline au fer on voit souvent dans une cellule une condensation considérable de grains noirs, formant là avec le noyau très sombre une véritable tache noire (Sidérophilie) (1).

Il ne nous a pas été possible d'affirmer l'existence de *formations Ergatoplasmiques* dans les cellules de l'hypophyse ; mais nous avons à plusieurs reprises pourtant noté la présence d'un assez volumineux corpuscule juxtanucléaire (Nebenkern). Par le nitrate d'argent avec la méthode de Cajal nous avons souvent imprégné un volumineux grain noir situé dans le voisinage du noyau.

Ainsi, la cellule glandulaire élabore ses produits ; elle va poursuivre ce travail, mûrir, et se prépare à évacuer les matériaux formés.

La cellule se gonfle, grandit, s'éclaircit. Son noyau apparaît alors moins contracté ; il s'entoure parfois d'une zone claire. En effet les granulations encore volumineuses s'espacent ; elles sont plus nombreuses dans la zone périphérique.

Les Eosinophiles et les Basophiles subissent les mêmes transformations. A ce stade correspondent les Cyanophiles volumineux, granuleux et chargés de graisse, dont nous avons déjà parlé.

IV

La cellule évacue maintenant ses produits. Cette

(1) Auguste Pettit conclut à ce propos, d'une récente étude sur l'hydophyse de Centroscymnus cœlolepis, que « l'apparence des productions sidérophiles, leur localisation, ainsi que leurs réactions, indiquent qu'il s'agit effectivement de produits de sécrétion. »

excrétion semble se faire par les deux régions extrêmes.

1. tandis que du côté basal de la cellule, insérée sur le capillaire sanguin, on voit dans la lumière de celui-ci apparaitre une matière amorphe qui adhère encore à la paroi,

2. on voit d'autre part vers le centre du tube glandulaire la portion interne de la cellule être peu à peu repoussée par le développement d'une goutte d'aspect colloïde; la cellule présente des modifications qui expliquent la formation de ce produit :

Le noyau se gonfle, devient transparent, son réticulum est plus net, plus fin. Les grains du protoplasma disparaissent, le protoplasma pâlit, ses limites s'effacent ; il semble se fondre en deliquium, ou se fusionner avec celui des cellules voisines en une masse d'apparence plasmodiale.

Les *chromophobes* ainsi constitués, perdent peu à peu leurs grandes dimensions ; le protoplasma s'efface, devient de moins en moins visible; le noyau reste seul apparent et se rapproche de ceux des cellules semblables (amas de noyaux, Kernhaufen).

Nous ferons remarquer enfin la *participation du noyau* à l'évolution sécrétoire de la cellule. Pirrone employant la méthode dont Galeotti s'était servi pour la thyroïde prétend avoir vu se former dans le noyau de la cellule hypophysaire des granulations fuchsinophiles qui passeraient dans le protoplasma et de là hors de la cellule selon les diverses phases

de la sécrétion. Nous n'avons jamais rien rencontré de semblable ; mais les modifications successives du noyau que nous avons toujours constatées suffisent à nous convaincre de l'existence de phénomènes nucléaires de la sécrétion.

Ajoutons enfin que la méthode de Cajal que nous avons appliquée à l'hypophyse nous a montré qu'on pouvait par ce seul procédé différencier parfaitement sur une même coupe les diverses phases cellulaires de la sécrétion. On en jugera par la planche II (1).

***

Le *diagnostic histologique de l'activité hypophysaire* est souvent difficile à faire en raison de l'apparente complexité de la structure de l'organe.

Il serait dangereux de se baser uniquement sur l'état des vésicules de la région du hile. Il nous a semblé que celles-ci peuvent en effet apparaître nombreuses et en état de réplétion alors même que l'activité glandulaire est diminuée : la colloïde peut

(1) Bien que l'hypophyse soit une glande fermée on peut lui appliquer une dénomination conforme à une classification proposée pour l'étude des glandes ouvertes ; c'est ainsi qu'on peut dire que l'hypophyse a une sécrétion du type dit mérocrine. Dans certains cas d'hyperactivité glandulaire il y a exfoliation de la cellule et fragmentation du protoplasma, par un mécanisme qui rappelle le fonctionnement des glandes sébacées et mieux encore certaines de leurs dérivées, la mamelle par exemple. Ces conditions anormales déterminent alors une sécrétion à la fois holo et mérocrine.

rester stagnante dans leurs cavités, de même qu'elle peut demeurer sous formes de gouttes entre les cellules sans que la glande fournisse de nouveaux produits d'élaboration.

Mais si les vésicules, très nombreuses, sont distendues par une substance granuleuse, polymorphe, présentant souvent des tourbillons, prenant vigoureusement les divers colorants, si leur paroi prolifère s'exfolie et si ces débris se mêlent au contenu... on est en droit, nous a-t-il semblé, de conclure à une hypersécrétion de l'organe. Il en est de même quand la colloïde en amas intertrabéculaires repousse les cellules, et s'infiltre entre les mailles légères du réseau connectif.

L'abondance des produits de sécrétion dans la lumière des capillaires, la distension de ceux-ci, l'affinité tinctoriale plus marquée de certaines hématies sont autant d'indications de même sens.

L'examen des éléments sécréteurs eux-mêmes est plus instructif encore : l'activité glandulaire apparaît là dans ses phénomènes initiaux : c'est ainsi que des cellules volumineuses plus nombreuses du protoplasma bourré de granulations, présentant de nombreuses enclaves, des noyaux foncés, parfois doubles pour une même cellule des chromophobes vacuolaires accolés en masse pseudo-syncytiales, des « amas de noyaux » abondants, attestent une activité de sécrétion et de reproduction accrue ; en

même temps les travées cellulaires sont plus dessinées dans leur ensemble (1).

Mais au contraire : des cellules peu granuleuses, peu volumineuses, homogènes, mal coloreés, quelques noyaux disséminés et pâles, des chronophobes sans vacuoles ni grains, l'absence d'amas nucléaires paraissent signifier que la glande est peu active ou épuisée.

(1) Launois comparant le lobe « antérieur » chez une femme grosse à celui d'une femme en dehors de la gestation... reconnait... que dans le premier la structure est plus régulière parce que les tubes glandulaires présentent une direction déterminée : ils convergent tous de la périphérie vers l'intérieur de la glande. Il y a comme une systématisation en rapport avec un fonctionnement plus actif » Nous avons souvent retrouvé la même tendance vers une ordination régulière.

II

RECHERCHES sur LES FONCTIONS DE L'HYPOPHYSE

LE PROBLÈME DE L'ACROMÉGALIE

Si l'étude histologique de l'hypophyse à l'état normal ne nous a pas dévoilé le but de son activité, elle nous a du moins renseigné sur son mode de fonctionnement sécrétoire.

Dépourvus de cette base anatomique, les auteurs anciens quoique fort curieux de connaître la physiologie de l'hypophyse n'acquirent sur ce sujet que des notions erronées et purement imaginaires. C'est ainsi que Galenus, Vésale, Bartholin, Riolan... lui attribuaient la fonction d'évacuer vers le naso-pharinx les humeurs «pituiteuses» du cerveau ; d'où son nom de «glande pituitaire.» Monro (1783) s'égarant déjà moins loin que ses prédécesseurs y voit une glande du système lymphatique du cerveau et des méninges. C'est l'opinion qui régna, jusqu'à ce que sous l'influence des travaux de Claude Bernard et, plus tard, des recherches de Brown Séquard la

physiologie se fût enrichie de la notion des Glandes à Secrétion Interne (1).

Les recherches sur la physiologie de la thyroïde se poursuivent alors activement. Avec les travaux de Schiff, Reverdin, Kocher, Horsley, Dastre, Gley..., des notions précises sont acquises sur ses fonctions ; les investigations s'adressent alors à l'Hypophyse dont on essaie de faire l'étude parallèlement à celle de la thyroïde, et ces premiers travaux indiquent déjà ses analogies avec cette autre glande à sécrétion interne.

La découverte de l'acromégalie par M. Pierre Marie donna une orientation nouvelle et dirigea la plupart des recherches faites depuis lors sur ce sujet.

Nous ne saurions passer en revue les travaux consacrés à l'Acromégalie, aux Tumeurs de l'Hypophyse, au Gigantisme, trois questions entre lesquelles on a établi des liens nombreux; les limites de notre sujet nous l'interdisent. D'ailleurs des publications nombreuses en France comme à l'étranger permettent de se documenter facilement sur ces divers points.

Cependant, quelle que soit la façon dont on envisage l'hypophyse, on ne peut, en raison même des modifications habituelles de cet organe au cours de l'Acromégalie, se dispenser d'envisager les différentes hypothèses formulées sur les relations de l'état de

(1) Liégeois, dans sa thèse, classe l'hypophyse parmi les glandes Vasculaires sanguines, mais il cherche à lui attribuer un rôle hématopoiétique (?).

la glande avec le syndrome si particulier dans ces manifestations cliniques.

Dans un mémoire en collaboration avec Marinesco sur l'anatomie pathologique de l'Acromégalie M. Pierre Marie écrivait en 1891 : « L'hypertrophie constante de la glande pituitaire ainsi qu'il résulte de l'observation de nouveaux cas cliniques, paraît être un fait acquis dans l'histoire pathologique de l'acromégalie et cependant personne n'ose encore fixer son attention sur cet organe pour le motif qu'on ne connaît rien du rôle qui lui est dévolu. ».

L'acromégalie est-elle bien une maladie d'origine uniquement hypophysaire et nous fournit-elle, par la méthode anatomo-clinique, des notions sur le rôle de cette glande ? Quelles sont les modifications constatées dans cet organe ou dans les autres glandes analogues, et quelle est leur influence réciproque ? Qu'elle est enfin la parenté étiologique qui relie le syndrome de M. P. Marie à certaines dystrophies, le Gigantisme entre autres ? Telles sont les principales questions qui se posent.

***

On voit apparaître, à un âge variable, une hypertrophie des extrémités (nez, langue, menton, verge pieds...) et une augmentation de volume, plus ou moins étendue et plus ou moins marquée des os du crâne et de la face » (Launois et Roy). L'acromégalique est souvent de haute taille. La radiographie

complète cet examen et précise l'état des modifications sseuses; elle révèle un agrandissement de la selleturcique en rapport avec l'hypertrophie hypophysaire. Certains signes fonctionnels : sensations, douloureuses variables, céphalées fréquentes, modification de la menstruation, diminution de l'activité génitale, variation de la formule urinaire habituelle, glycosurie fréquente..... complètent le syndrôme. Les troubles visuels ont ici une importance capitale mais le plus souvent ils ne sont pas le fait de la viciation humorale de l'organisme; nous en reparlerons à propos du diagnostic des tumeurs de l'hypophyse auxquelles ils sont liés.

L'autopsie montre de plus que le processus d'hypertrophie n'a pas seulement atteint le squelette et les extrémités mais aussi quelquefois les muscles et très fréquemment les viscères (thyroïde, pancréas, foie, reins, rate...) sans que ceux-ci présentent cependant des lésions marquées.

Le thymus est souvent volumineux, véritable reviviscence d'un organe normalement atrophié chez l'adulte. On a signalé quelques altérations méningées, légères et peu marquées sur les méninges spinales (plaques osseuses méningées) plus accentuées au niveau de la selle turcique (adhérences nombreuses).

L'organe le plus fréquemment modifié est l'hypophyse. L'est-elle dans tous les cas ?

On a signalé plusieurs cas d'acromégalie sans lé-

sion de l'hypophyse (1). Sans contester leur authenticité on peut se demander cependant s'il n'existait pas une lésion microscopique passée inaperçue. Parfois même on s'est contenté d'un simple examen macroscopique. La connaissance exacte de l'histologie normale de la glande n'est pas encore si répandue, qu'une erreur d'interprétation ne puisse être commise sur ce point. Le professeur Joffroy admet l'influence d'une simple déviation fonctionnelle de l'hypophyse. MM. Klippel et Vigouroux accordent un rôle important aux lésions hépatiques. MM. Labadie Lagrave et Deguy invoquent pour certains cas, le concours de plusieurs causes associées (altération du thymus, de la thyroïde, de l'hypophyse...).

Il y a lieu de remarquer que des lésions considérables, de natures très diverses (tuberculose, gomme siphylitique, hémorragie, dégénérescence kystique, sarcome, épithéliomas, adénomes...) ont pu modifier la glande sans que l'acromégalie ait été réalisée. On ne peut donc pas affirmer que l'altération hypophysaire soit seule en cause dans la productiondu syndrome de M. Pierre Marie à moins que la nature de la lésion nécessaire soit encore inconnue.

Même si on admettait que l'altération de l'hypophyse n'est pas suffisante pour entraîner l'acromégalie, il n'en est pas moins vrai que les nom-

(1) J.-J. Kanscrovitch publiant un cas d'acromégalie sans signe clinique de lésion de l'hypophyse cite une statistique de Hansemann qni chez 48 acromégaliques a vu les signes d'altération de la glande manquer 16 fois. Guerrini a relevé un certain nombre de cas analogues.

breuses statistiques concernant les cas connus jusqu'à ce jour s'accordent à démontrer l'existence habituelle d'une modification de la glande, chez les acromégaliques.

A l'autopsie on trouve une glande hypertrophiée parfois énorme, formant tumeur. Quelle est la nature histologique de celle-ci ? Les observations publiées sur ce sujet montrent une extrême diversité dans les diagnostics histologiques. On s'en rendra compte notamment par la statistique faite par Guerrini et où cet auteur passe successivement en revue les cas de lésion de l'hypophyse sans acromégalie, les cas d'acromégalie sans lésion de l'hypophyse et les diverses lésions de l'hypophyse décrites par les auteurs dans les cas d'acromégalie qu'ils ont observés : sarcomes, lymphadéniomes, angiomes, gliomes, dégénération kystique, épithéliomes... Dans la majorité des cas où il s'est agi d'une prolifération des cellules glandulaires du lobe antérieur, la forme la plus fréquente de la tumeur réalisée est l'adéniome.

Quoi qu'il en soit les auteurs ne sont pas tous d'accord sur le sens de la déviation fonctionnelle que l'hypophyse subit. S'agit-il d'une activité augmentée ou d'une autre perturbation (dyshypophysie) ?

Les lésions destructives fréquemment trouvées à l'autopsie des acromégaliques et quelques observations anatomiques où le traitement opothérapique hypophysaire semblait avoir donné des résultats favorables, ont inspiré à quelques-uns une théorie

pathogénique de l'acromégalie basée sur l'*insuffisance* de la glande. Mais l'argument thérapeutique fondé sur des cas isolés et contre lequel maints échecs ont plaidé, semble de peu de valeur. Il en est de même des raisons anatomiques : il est fort possible en effet que la phase destructive ait été précédée d'une période d'hyperplasie.

Actuellement la tendance générale est d'invoquer parallèlement à l'hyperplasie du lobe antérieur, une *activité glandulaire augmentée ;* mais rien n'autorise à affirmer qu'il n'y a pas, en même temps, viciation de la fonction et quoiqu'il semble que la destruction pure et simple de la glande par certaines tumeurs ne donne jamais lieu à l'acromégalie (Scheipfer) nous ne sommes pas encore en possession de la solution définitive du problème.

S'agit-il d'une néoplasie primitive de l'hypophyse ou d'une lésion secondaire et comment s'est-elle alors constituée ? Quelques autopsies d'acromégaliques tout au début de leur maladie ont montré, notamment à J. D. Lewis, et à G. Ballet et Laignel-Lavastine une hyperplasie glandulaire en voie de développement (1). On conçoit combien il serait utile de connaître les premier stades histologiques de l'exagération d'activité glandulaire et sous quelle influence cet organe pré-

(1) Gaussel, de l'étude d'un cas d'acromégalie avec lésion de l'hypophyse dont une partie était le siège d'une sclérose intense tandis que le reste présentait une transformation adénomateuse, conclut cependant à une atrophie fonctionnelle de l'organe.

Dans un cas dont nous exposons plus loin l'observation, nous avons pu examiner la prolifération néoplasique au début ; le malade ne présentait aucun signe d'acromégalie.

sente des réactions cellulaires à tendances hyperplasiques. C'est pourquoi nous avons successivement recherché si la glande pouvait être modifiée par des excitations expérimentales (la pilocarpine par exemple) ou à la suite de l'ablation de certains organes (thyroïde, glandes génitales) avec lesquels elle a des connexions physiologiques. Nous avons soigneusement examiné son état au cours des affections organiques (Maladies d'Addisson, Goître Exophtalmique...) et dans les maladies infectieuses. Disons dès à présent que nous avons souvent constaté un hyperfonctionnement glandulaire et parfois même une hyperplasie évidente. On sait d'autre part que l'étude histologique des cancers épithéliaux a permis à la plupart des observateurs actuels de constaterque l'hyperplasie peut aboutir au néoplasme malin.

***

L'acromégalie est donc selon les uns causée par la suppression des fonctions de l'hypophyse, selon les autres, liée à l'exagération de son activité, à l'hyperplasie, tandis que la seconde phase de l'altération glandulaire, le cancer, entraîne la mort sans nouvelle modification squelettique. Que l'on admette l'une ou l'autre de ces théories, tous les troubles observés chez les malades ne peuvent cependant pas être uniquement attribués à l'hypophyse : Pour n'en citer qu'un exemple, la glycosurie, si fréquente au cours de l'acromégalie pourrait être également imputée au foie, au pancréas, et pour certain auteur

même, à la thyroïde (Lorand). Nous avons déjà cité des cas où la lésion hypophysaire semblait inappréciable et quelle explication pathogénique certains auteurs ont alors proposée.

De plus, alors même qu'à l'autopsie l'hypophyse apparaît considérablement altérée, on trouve souvent les autres grandes à secrétion interne plus ou moins intéressées (thyroïde, thymus capsules surrénales, testicules, pancréas, foie, et parfois même reins). Il faut enfin tenir compte de l'association fréquente de l'acromégalie avec certaines dystrophies et affections dont quelques-unes sont plus particulièrement imputables à telle ou telle glande à sécrétion interne (myxœdème, maladie de Basedow, diabète, infantilisme). Si la production du syndrome de M. P. Marie paraît à la majorité des auteurs trouver son origine dans une lésion hypophysaire, celle-ci ne semble pas être seule en cause. Nous reviendrons plus loin sur la fréquence dans un même cas pathologique des modifications simultanées ou associées des diverses glandes à sécrétion interne.

Les recherches de Woods Hutchinson, le livre récent de MM. Launois et Roy ont montré les relations cliniques du Gigantisme et de l'Acromégalie et insisté sur la fréquence égale de l'hypertrophie hypophysaire dans les deux cas. Le gigantisme dû au défaut de soudure des cartilages de conjugaison est une croissance qui se poursuit indéfiniment; l'acromégalie serait le « Gigantisme de

l'adulte ; » le trouble d'origine hypophysaire ne pouvant agir sur les cartilages de conjugaison déjà soudés, aboutit à des hypertrophies, à défaut de la croissance prolongée du gigantisme.

« C'est donc l'excès de la fonctions ostéogénique qui constitue l'anomalie pathologique, ou qui va créer la monstruosité, » dit le Professeur Bristaud, et dès 1895 il écrivait avec H. Meige : « Le gigantisme et l'acromégalie sont une seule et même maladie, ou du moins s'il s'agit de deux maladies nosographiquement différentes, la même cause semble provoquer l'une et l'autre et en diriger l'évolution. » De nombreux observateurs protestent contre un rapprochement trop étroit. M. Pierre Marie notamment, défendant la personnalité du syndrôme qu'il a le premier su mettre en évidence, objectait que « c'est retourner au point de départ que de vouloir identifier le gigantisme avec l'acromégalie. »

MM. Launois et Roy concluent que « le problème si longuement controversé de l'identité de nature du gigantisme et de l'acromégalie doit être aujourd'hui, sinon entièrement résolu, du moins *reculé jusqu'à la glande pituitaire*, en raison de la particulière constance de la lésion de cet organe. »

Cette conception du gigantisme pas plus d'ailleurs que la théorie hypophysaire de l'acromégalie ne saurait exclure l'influence de certaines autres glandes à sécrétion interne sur le développement normal et harmonieux du corps humain. On sait, à

ce sujet, comme pour le Nanisme, le Myxœdème, l'Infantilisme..., le rôle dystrophique de certaines altérations du corps thyroïde, et des malformations des glandes génitales; on connaît notamment la prolongation de l'ossification chez l'homme comme chez les animaux, après la castration surtout pratiquée chez des sujets jeunes : d'autre part l'insuffisance du développement général est habituelle chez les géants et chez les acromégaliques (1).

En somme, on peut admettre en se basant sur les constatations parallèles fournies par l'examen anatomique et les faits d'ordre clinique que l'hypophyse possède (en même temps qu'un rôle antitoxique) une fonction trophique particulière concernant le système osseux; on peut supposer qu'elle agit sur celui-ci en excitant l'ostéogenèse soit directement par les produits qu'elle met en circulation, soit par l'intermédiaire des centres nerveux trophiques. (Il est peu probable qu'elle exerce seulement un rôle frénateur.)

Quoi qu'il en soit, à son action s'ajoute ici, presque toujours, celle des autres glandes à sécrétions internes; chacun de ces organes peut contribuer à la rupture de l'équilibre humoral et leurs altérations créent l'intoxication; de telle sorte qu'en fin de

(1) On a cherché par l'étude de la formule urinaire chez les acromégaliques, à apprécier la nature des troubles organiques. La plupart des observations de ce genre s'accordent à montrer en outre une rétention prédominante des phosphates, une rétention moins marquée des sels de chaux... (Parhon, Edsall et Miller...)

compte il est souvent difficile de déterminer celle celle dont l'altération première a secondairement entraîné les modifications de l'autre (1).

On comprend aisément, pour toutes ces raisons, combien la délimitation exacte de l'action physiologique de l'hypophyse reste difficile à faire.

***

Après ces analyses anatomo-cliniques, diverses recherches de laboratoires ont été entreprises sur

a) l'ablation de la glande ;

b) les extraits glandulaires ;

c) l'excitation directe ou indirecte de l'organe.

Nous allons dans cet ordre même exposer les résultats que nous avons obtenus.

Nous étudierons ensuite :

d) les relations de l'hypophyse avec l'appareil de reproduction ;

e) ses relations avec la Thyroïde ;

f) ses relations avec le système nerveux ;

g) ses modifications selon l'âge.

Et après un court exposé des signes cliniques par lesquels s'annoncent les altérations propres de l'hypophyse (Tumeurs), nous ferons l'étude de cette glande dans certaines maladies, infections et intoxications chez l'homme, dans quelques états pathologiques expérimentaux chez l'animal.

(1) Pour Guerrini, l'acromégalie est la résultante d'un trouble des échanges organiques, d'une intoxication endogène le plus souvent ; l'hypertrophie glandulaire est pour lui un phénomène secondaire. Strumpell défend énergiquement une opinion analogue.

L'ABLATION EXPÉRIMENTALE DE L'HYPOPHYSE

L'ablation de la glande chez l'animal a été essayée par un grand nombre de physiologistes, dans le but de réaliser expérimentalement l'insuffisance hypophysaire et d'en étudier les effets.

C'est une opération d'une difficulté extrême et qui par elle-même provoque des troubles graves.

M. Dastre, et d'autre part Horsley furent les premiers à tenter l'hypophysectomie chez l'animal, pour en comparer les résultats avec ceux de la thyroïdectomie. Ces essais échouèrent, tous les animaux étant morts pendant l'acte opératoire.

M. Gley, opérant sur le lapin pour étudier également les rapports de la thyroïde et de l'hypophyse, chercha à dilacérer celle-ci en trépanant la paroi supérieure du crâne et en passant entre les deux hémisphères. Un seul animal survécut qui avait déjà antérieurement été thyroïdectomisé.

Marinesco, essayant d'atteindre l'hypophyse chez le chat à travers la voûte palatine, la brûlait au fer rouge ; il eut une survie de 18 jours chez un seul de ses opérés.

La technique de l'hypophysectomie fut étudiée d'une façon plus précise par Vassale et Sacchi ; les animaux qui servirent à ces expériences furent principalement des chats et des chiens ; Vassale et

Sacchi (Gatta et de Cyon ont suivi une voie analogue) cherchèrent à atteindre l'hypophyse par la base du crâne en incisant le palais, la paroi pharyngienne postérieure, et en trépanant en un point correspondant à la selle turcique. Ils obtinrent après des ablations qu'ils ont cru « complètes » une survie de 1 à 37 jours ; après ablation « partielle » l'animal peut guérir définitivement : Les troubles observés par eux furent les suivants ; troubles moteurs variés, secousses musculaires, incurvation du dos, marche difficile et hésitante, vomissements, polyurie, hypothermie, amaigrissement rapide et mort.

L'extirpation de l'hypophyse chez la grenouille est relativement aisée par la voie pharyngée. Elle a été étudiée notamment par Gaglio, sans grands résultats.

Caselli dans son livre s'est longuement étendu sur l'ablation de l'hypophyse. Il a opéré des chats et des chiens tantôt par la voie buccale, tantôt par la voie temporale ; ces résultats prouvent tout au moins la difficulté de cette expérience. En effet, sur 42 animaux opérés, l'hypophysectomie ne fut complète que dans 7 cas et deux animaux seulement survécurent de 13 à 21 jours.

Caselli observa chez les opérés, des troubles du caractère, un ralentissement de la respiration, de la polyurie avec glycosurie, une légère hypothermie, une cachexie progressive ; enfin la mort survint au milieu de phénomènes paralytiques très étendus.

Recherchant dans une seconde série d'expérience à reproduire un trouble du développement par ablation de l'organe chez les sujets jeunes, il opéra 37 animaux et cependant, en raison des complications de l'intervention elle-mêmes il ne put en utiliser qu'un seul ; il s'agissait d'un chien qui subit un léger arrêt de développement.

Cette expérience est loin d'être aussi intéressante que le fait clinique suivi d'examen anatomique que rapporte Cunningham : il s'agissait d'un chien d'un an qui présenta des déformations squelettiques des membres et de la face exactement comparables à celles des acromégaliques. L'animal particulièrement apathique et paresseux mourut d'une affection pulmonaire aiguë et l'examen des glandes à sécrétion internes montra : une thyroïde atrophiée et scléreuse, une persistance du thymus hypertrophié, une hypophyse très vascularisée, œdématiée et paraissant avoir une activité exagérée.

Lo Monaco et Van Rynberck, Friedmann et Maas prétendent avoir réussi à enlever l'hypophyse sans mort consécutive de l'animal, du fait de l'acte opératoire lui-même. Ils n'ont pas observé de troubles graves à la suite de cette ablation. Il est à remarquer que, le plus souvent, ces auteurs se sont contentés de dilacérer l'hypophyse au lieu de l'extirper dans sa totalité.

Dans une très minutieuse étude sur ce sujet, Domenico Pirrone expose les résultats des ablations partielles et totales qu'il a pratiquées sur l'animal : L'ablation totale a toujours été suivie de mort à une échéance brève. Les seuls phénomènes qui lui paraissent pouvoir être attribués à l'absence de la

glande sont : des troubles moteurs variés, une asthénie psychique considérable, la cachexie rapide, aboutissant à la mort; quant aux divers phénomènes cardio-vasculaires et aux troubles respiratoires variés notés par d'autres expérimentateurs, ils lui paraissent liés aux lésions accessoires produites par le traumatisme opératoire.

Le chirurgien Paul, chez Caton (cité par Caselli p. 219) tenta chez une acromégalique l'extirpation de l'hypophyse, mais il dut s'arrêter à cause de l'hémorragie.

Schloffer a fait récemment sur le cadavre l'étude « théorique » des voies d'accès qui pourraient être praticables chez l'homme ; il renonce à passer par les fosses cérébrales moyennes ou antérieures, à cause du sinus caverneux, de la carotide et du chiasma des nerfs optiques... qu'on est exposé à blesser. Il préconise la voie extracranienne : après résection temporaire du nez (avec ou sans résection temporaire du maxillaire supérieur) on enlève la paroi interne de l'orbite, et, à travers le sinus sphénoïdal, on arrive à l'hypophyse ; l'élargissement de la selle turcique chez les acromégaliques serait d'ailleurs une condition favorable.

***

Nous avons sur douze chiens essayé de pratiquer l'ablation de l'hypophyse dans sa totalité. Le chien, ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous a paru être l'animal de choix ; si la glande est relativement

très petite chez cet animal, du moins n'est-elle que très lâchement fixée dans une selle turcique à peine excavée. Nous avons vite abandonné la voie buccale : En raison des variations considérables dans le volume et les proportions des os du crâne et de la face chez le chien ; il est en effet difficile de se fier à certains points de repère pour attaquer au trépan la base du crâne en une région précise qui réponde exactement à la selle turcique. L'extirpation totale de la glande est d'ailleurs presque impossible par cette voie, et tous les expérimentateurs (Vassale et Sacchi, Caselli, Marinesco...) se sont contentés de brûler plus ou moins la glande au moyen du fer rouge ou avec des caustiques chimiques. De plus, en raison de la riche flore microbienne de la bouche et du pharynx cette technique expose presque fatalement à l'infection de la plaie opératoire et des méninges ; les observations de Caselli le montrent et lui-même avant d'user de ce procédé, critiquait sur ce point Vassale et Sacchi, qu'il devait d'ailleurs imiter plus tard.

Pour nous mettre à l'abri de l'infection bucco-pharyngée, nous avions essayé, après incision pratiquée sur la partie latérale du cou, de nous glisser contre la paroi du pharynx sans l'ouvrir et de détacher ses insertions supérieures à la base du crâne sur laquelle nous appliquions notre trépan. Nous avons abandonné ce procédé difficile et dangeureux non seulement par les hémorragies et les sections

de nerfs importants auxquelles il expose, mais encore parce qu'il entraîne des troubles respiratoires graves.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons alors cherché à aborder l'hypophyse par la paroi cranienne latérale.

L'animal, anesthésié par de petites doses de chloroforme, après avoir préalablement reçu une injection de morphine-atropine, est solidement fixé sur la table d'opération ; la région cranienne latérale est rasée et nettoyée. Nous faisons le long de l'arcade temporale une incision, prolongée en haut et en bas pour pouvoir récliner deux volumineux lambeaux : Résection de l'arcade zygomatique à ses deux extrémités ; elle est rabattue en bas. Incision des masses musculaires temporales jusqu'à la paroi osseuse cranienne. Il est très utile de réséquer la pointe de l'apophyse coronoïde. Sur la partie la plus déclive de la fosse temporale osseuse nous pratiquons au trépan et à la pince coupante une brèche large. Incision de la dure-mère (une artère méningée est parfois coupée). Il faut alors relever le cerveau, ce qui expose à des attritions et à des hémorragies en nappes, dangereuses et gênantes. A l'aide d'un puissant éclairage nous parvenons alors, si l'hémorragie n'est pas trop abondante, à voir, au delà du nerf oculo-moteur externe (qu'on est souvent amené à couper) le pédicule de l'hypophyse. Parvenus à ce temps de l'intervention, nous avons maintenant à

opérer au fond d'un véritable puits étroit, musculaire et osseux, très profond déjà pour arriver jusqu'à la brèche osseuse, sans compter encore la distance comprise entre celle-ci et l'hypophyse. Avec un crochet tranchant par un seul de ses bords, en forme de curette, monté sur une longue tige et que nous avons fait faire spécialement pour cet usage, nous cherchons, au delà du ressaut que forme un repli saillant de la dure-mère, au-dessus du sinus caverneux qu'il faut à tout prix éviter de blesser, à pénétrer dans la dépression de la selle turcique, d'ailleurs ici (chez le chien) peu profonde et fermée en haut par une tente dure-mérienne largement ouverte. Nous détachons l'hypophyse et nous essayons de la ramener, soit du même coup avec le même instrument, soit avec une de ces pinces fines, longues et coudées à leur extrémité, qui sont en usage dans la chirurgie oto-rhinologique. Suture des plans incisés après mise en place du fragment osseux de la paroi cranienne.

Cette opération est, ainsi qu'on le voit, longue, difficile et dangereuse immédiatement par les hémorragies graves auxquelles elle expose. Le plus souvent elle entraîne la mort au deuxième ou troisième jour par le fait des attritions cérébrales opératoires inévitables et par les hémorragies secondaires; il se produit souvent une hernie du cerveau.

Nous avons cependant, dans un seul cas, été assez heureux pour obtenir une survie de 16 jours sur un

sujet chez lequel nous avions pratiqué l'ablation complète de l'hypophyse. Il s'agissait d'une chienne de petite taille (2 ans environ) qui, après les premiers troubles consécutifs au traumatisme opératoire présenta les phénomènes suivants : amaigrissement progressif avec diminution croissante de la force motrice (surtout dans le train postérieur) apathie, indifférence, anorexie, accélération des respirations. Pendant la dernière semaine elle eut des mouvements de manège (rotation vers la gauche), puis elle mourut subitement. Elle était alors dans un état de cachexie extrême.

A l'autopsie nous avons constaté que la glande avait bien été enlevée dans sa totalité. Il y avait de plus une attrition marquée des circonvolutions temporales inférieures et un volumineux foyer d'encéphalite hémorragique intéressant le pédoncule cérébral gauche. Le nerf moteur oculaire externe gauche avait été sectionné.

***

Il est donc difficile en présence de pareilles lésions de rapporter uniquement à l'ablation de l'hypophyse les troubles présentés par l'animal opéré.

Il en est d'ailleurs le plus souvent de même dans les cas rapportés par les différents expérimentateurs. Aussi est-il imprudent de se baser sur les résultats obtenus et de considérer comme résolu le problème de l'ablation expérimentale complète de l'hypophyse.

Sans entrer dans le détail de toutes les opérations

expérimentales qu'on a tentées, la mortalité considérable post-opératoire, la fréquence de la méningite et des lésions cérébrales trouvées à l'autopsie imposent de nombreuses réserves sur l'interprétation des expériences. L'ouverture du troisième ventricule cérébral, l'écoulement du liquide céphalorachidien par la plaie, ne peuvent-ils pas déjà, ainsi que le fait très justement remarquer Pirrone, expliquer une partie des symptômes attribués à la suppression de l'hypophyse.

De Cyon, à la suite des ablations qu'il apratiquées sur l'animal (sans longue survie d'ailleurs) conclut à un abaissement de la pression artérielle et à un ralentissement de la respiration (phénomènes qu'il rapproche de ceux qu'on observe à la suite de la section du pneumogastrique). Pour Caselli et pour Pirrone ce sont là des conséquences opératoires banales et nullement des phénoménes d'insuffisance hypophysaire.

Gaglio, à propos de ces expériences sur la grenouille et le crapaud impute au traumatisme de l'intervention elle-même une grande partie des phénomènes observés.

Pour les mêmes raisons Coronedi croit qu'il est téméraire de tenir grand compte de toutes ces expériences.

Nous pensons que l'hypophysectomie présente une difficulté toute spéciale ; elle tue le plus souvent par les effets immédiats du traumatisme opéra-

toire ; elle est toujours mortelle, à plus ou moins longue échéance, surtout quand on a pu faire l'ablation de la glande dans sa totalité.

On est en effet fort surpris, à ce propos, quand on dépouille les diverses observations, de constater que la plupart du temps on a tenu compte du résultat d'hypophysectomies *incomplètes*. N'ayant pu obtenir que des ablations partielles de la glande, on n'en a pas moins déduit les symptômes de l'insuffisance hypophysaire.

Cependant pour toutes les glandes à sécrétion interne (élaborant des produits dont l'action est vraisemblablement analogue à celle des ferments), la persistance d'une petite portion intacte du parenchyme glandulaire suffit à empêcher l'apparition du syndrome d'insuffisance.

Pourquoi n'en serait-il pas de même de l'Hypophyse ?

On n'est donc pas en droit à l'heure actuelle, de poser des conclusions définitives, d'après les divers troubles observés à la suite de ces essais. On s'est trop hâté de croire résolu le problème de l'insuffisance expérimentale de l'hypophyse (1). Il faut même craindre qu'on ne puisse de sitôt réaliser l'ablation

(1) En raison des difficultés considérables que l'on a à enlever l'hypophyse sans produire des dégats qui gènent pour l'interprétation des troubles observés, nous cherchons actuellement par injections au lapin d'extraits frais d'hypophyse de mouton, à obtenir un sérum cytolytique pour la glande de cet animal. Ces recherches sont en cours et ne permettent encore aucune conclusion.

totale de la glande sans ces délabrements qui empêchent jusqu'à présent de délimiter strictement ce qui revient en propre à l'hypophyse dans la production des troubles corréactifs à l'opération.

L'HYPOPHYSE ET LA GLYCOSURIE

Parmi les troubles consécutifs à l'hypophysectomie, Caselli signale la fréquence de la *glycosurie* chez des chiens opérés; il est à peu près le seul à avoir fait une pareille constatation.

D'autre part la glycosurie est fréquente dans l'acromégalie et dans le gigantisme. Sa coexistence avec les tumeurs hypophysaires a été signalée par la plupart des observateurs (P. Marie, Dallemagne, Pineless, Loeb, Caselli, Babinski...). Y a-t-il donc des relations entre le diabète et les altérations de l'hypophyse ?

Dallemagne, Hansemann ont trouvé des lésions du pancréas chez des sujets glycosuriques affectés de tumeurs de l'Hypophyse. Dans un cas que nous exposons en détail plus loin, nous avons constaté dans l'hypophyse une néoplasie épithéliale au début, et le pancréas présentait une hypertrophie notable des îlots de Langerhans; mais il n'y avait pas eu de diabète chez ce malade.

Le trouble de la sécrétion interne de l'hypophyse produirait-il la glycosurie? Nous avons examiné deux hypophyses de sujets morts de diabète et nous

n'avons constaté qu'une légère hyperplasie du lobe antérieur, mêlée d'un certain degré de sclérose (les malades étaient aussi tuberculeux); ajoutons qu'il n'y avait pas de lésions du pancréas. A ce propos Arnold Lorand a émis l'hypothèse que la glycosurie, trouble commun à l'acromégalie, au diabète et à la maladie de Basedow, est un signe des « états morbides des glandes sanguines. » Ce n'est qu'une hypothèse.

L'explication la plus vraisemblable, et la plus conforme aux observations cliniques et expérimentales, a été proposée par Loeb : la glycosurie serait pour lui, une conséquence de la compression de l'encéphale par la tumeur hypophysaire. Dallemagne a noté quelques lésions légères au niveau du quatrième ventricule. Caselli, dans l'exposé de ses expériences, tend à incriminer une attrition de la partie voisine du cerveau (région du tuber cinéreum). Il est certain en effet que la lésion du plancher du quatrième ventricule n'est pas la seule à pouvoir entraîner la glycosurie; des altérations portant sur des points variés de l'encéphale, une simple commotion du système nerveux central suffit parfois à la faire apparaître.

LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Les recherches de différents auteurs ont établi que les extraits d'hypophyse ont une action sur la circulation.

Vassale et Sacchi semblent avoir été les premiers à étudier l'effet des extraits aqueux et glycérinée de l'hypophyse sur les animaux chez lesquels préalablement ils avaient cherché à faire l'ablation de cette glande; ils notèrent une légère amélioration des troubles morbides.

Oliver et Schäfer, injectant des extraits dilués dans l'eau salé, observèrent une élévation de la pression artérielle.

Des recherches analogues conduisirent E. de Cyon à une théorie toute personnelle des fonctions de l'hypophyse. Par injection au lapin d'un extrait ayant subi l'ébullition prolongée sous pression, il obtint une élévation de la pression artérielle, en même temps qu'un ralentissement du pouls. Cette action étant analogue à celle du nerf vague il conclut que cette substance agit en excitant son centre bulbaire. De plus, le nerf vague ayant selon lui une action vaso-dilatatrice sur la thyroïde et réglant par ce mécanisme la réplétion sanguine de l'encéphale, il aboutit à considérer l'hypophyse comme régulatrice de la circulation cérébrale par l'intermédiaire de ce nerf. Cette opinion est à rapprocher des théories anciennes, aujourd'hui abandonnées, qui ne considéraient que les phénomènes mécaniques et attribuaient aux glandes par leur réplétion vasculaire et leur anémie alternatives un rôle importaut dans la régulation de la circulation sanguine.

W. H. Howel observe dans ses expériences que

l'extrait glycériné détermine chez le chien l'élévation de la pression artérielle et le ralentissement du cœur. Schäfer et Vincent distinguèrent une substance dépressive soluble dans les solutions alcalines, et une substance excitante soluble dans l'alcool. E. de Cyon conclut de ses recherches que l'hypophyse produit plusieurs substances actives, dont l'une, qu'il appelle *hypophysine*, agit tout particulièrement sur la force et le nombre des battements du cœur, tandis que l'autre impressionne, de préférence, les vaso-constricteurs. Osborne et Swale Vincent prétendent que la substance excitante est produite par le lobe antérieur, la substance dépressive par le lobe postérieur. Caselli semble s'être borné à étudier l'action des extraits hypophysaires sur la température qu'il trouve abaissée et n'apporte pas de contribution personnelle au sujet qui nous occupe. Livon emploie des extraits d'hypophyse de mouton et de cheval, obtenus par macération dans l'eau salée glycérinée, et observe chez le chien curarisé une élévation de la pression artérielle avec grandes oscillations et ralentissement du cœur. Enfin Sylvestrini, dans un travail récent, décrit complètement la courbe qu'il obtient par injection au lapin d'extraits d'hypophyse de bœuf; il constate d'abord, une élévation légère de la pression, suivie d'un abaissement avec faiblesse des systoles cardiaques, puis une nouvelle élévation pendant laquelle les pulsations cardiaques deviennent de plus en plus amples. Dans un cas, il opéra avec un extrait d'hy-

pophyse humaine et obtint le même tracé qu'avec la glande du bœuf.

*
* *

Nous avons repris ces expériences, avec M. Garnier. Nous avons procédé de la façon suivante : nous nous servions d'hypophyses de bovidés qui nous étaient remises quelques heures après que l'animal avait été abattu. Chacun des lobes de la glande était coupé en morceaux très fins et mis à macérer dans de l'eau salée physiologique ; la macération était laissée dans un endroit frais. Le lendemain, après 16 à

Fig. A. — Injection d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse (dose moyenne). Le trait horizontal placé au-dessus de la courbe indique le moment et la durée de l'injection.

20 heures, le liquide était filtré sur papier et injecté au lapin. Dans certains cas les morceaux de glande qui avaient macéré étaient pressés sur un linge, et le liquide ainsi extrait était joint à celui de la macération et filtré. Une seule fois nous avons procédé un peu différemment : les glandes furent broyées dans un mortier avec du sable stérilisé au moment même où on les apportait au laboratoire ; puis nous ajoutâmes du sérum physiologique au produit du broyage, et le liquide obtenu fut filtré et injecté immédiatement, c'est-à-dire le jour même où l'animal avait été abattu : nous n'avons pas obtenu ainsi des résultats différents de ceux que nous avait donnés la macération.

La pression artérielle du lapin était mesurée avec le manomètre de François-Franck et inscrite au moyen d'un appareil enregisteur. Dans quelques cas nous avons pris le tracé de la respiration au moyen du pneumographe. Nous n'avons jamais observé de modifications importantes de ce tracé à la suite de l'injection d'extraits hypophysaires ; aussi nous n'y insisterons pas davantage.

De même que Howell et Silvestrini, nous avons reconnu que l'injection de l'extrait du lobe antérieur n'était suivie d'aucun effet : la ligne du tracé reste parfaitement horizontale, et les pulsations ne sont nullement modifiées. Dans un cas, nous avons recueilli à part la matière colloïde qui émerge souvent entre les deux lobes sur une coupe de la glande, et nous

l'avons injectée au lapin sans aucun effet; Silvestrini, qui fit la même expérience, est arrivé au même résultat.

Avec le lobe postérieur, au contraire, on observe des modifications importantes du régime circulatoire.

Dès le moment où l'injection est faite, la pression artérielle monte légèrement; elle s'élève d'un à deux centimètres et passe ainsi, par exemple, de 10 cm. 6 à 13 cm. 2 (fig. A); cette élévation se fait toujours rapidement en 4 à 5 secondes; parfois la montée est un peu moins brusque et dure 10 à 12 secondes. Pendant quelques secondes, elle se maintient au niveau atteint; les battements cardiaques deviennent alors plus amples et plus rares; mais cette phase est à peine commencée que, brusquement, la ligne du tracé descend; en 12 secondes, dans le tracé que nous rapportons, elle s'abaisse de 13 cm. 2 à 5 cm. 6; parfois l'abaissement est moins prononcé et, au lieu d'être de 7 cm. 6 comme dans ce cas, il ne dépasse pas 3 cm. 2. Cette ligne de descente est à peine ondulée; les systoles cardiaques sont à peu près invisibles. Mais la pression ne reste pas longtemps aussi basse; elle se relève bientôt et monte lentement jusqu'à ce qu'elle atteigne le niveau antérieurement obtenu qu'elle dépasse même parfois de 4 à 6 millimètres. Cette montée est toujours beaucoup plus lente que la descente; elle n'a duré que 19 secondes sur le tracé figuré.

mais elle se prolonge parfois pendant plus d'une minute.

A mesure que la ligne monte, les pulsations deviennent plus amples ; en même temps le cœur se ralentit, et les battements s'espacent. Sur le tracé qui nous sert d'exemple, on comptait 210 pulsations à la minute avant l'injection ; on n'en trouve plus que 80 après, au moment où la pression artérielle s'est relevée pour la seconde fois. Parfois les pulsations se groupent par séries de 3 à 4 séparées par un battement plus faible ou par un crochet dû à un abaissement momentané de la pression. Ce phénomène est à rapprocher de celui observé par de Cyon chez le chien ; cet auteur a constaté que les *contractions renforcées*, provoquées par l'hypophyse, avaient une tendance à se grouper en séries interrompues par des pulsations normales ou par de petites pulsations accélérées.

Le cœur continue à battre suivant ce rythme spécial pendant plusieurs minutes. Puis les pulsations diminuent d'amplitude et, peu à peu, le pouls redevient normal. On peut faire alors une nouvelle injection, les mêmes phénomènes se reproduisent ; il ne semble pas qu'il y ait d'accoutumance.

La courbe que nous avons décrite est celle que l'on obtient avec une dose moyenne correspondant à un cinquième de lobe environ. Avec une dose plus faible, la courbe est un peu différente : la pression monte d'une quantité peu élevée, elle se

maintient, dès ce moment, à ce niveau; les pulsations se ralentissent et deviennent très amples; l'abaissement si remarquable que nous constations antérieurement ne s'observe pas.

Avec les doses plus fortes, et surtout en employant un extrait plus actif, comme celui que l'on obtient en pressant sur un linge les fragments de la glande qui ont macéré, l'abaissement secondaire de la pression se prolonge plus longtemps. Dans un cas (*fig.* B), avec une dose correspondant à un quart de lobe d'extrait pressé, l'abaissement fut de 32 millimètres; à ce moment, la pression eut une première fois tendance à remonter; mais, après 6 grandes pulsations, elle redescendit de nouveau, remonta ensuite pour redescendre une autre fois, enfin se mit à s'élever lentement et régulièrement; il fallut alors 73 secondes pour que la pression passât de 7 centimètres, niveau le plus bas, à 12 centimètres. En même temps, les pulsations devenaient de plus en plus amples. Mais la pression se mit bientôt à redescendre de nouveau et s'abaissa à 4 cm. 2; l'animal présenta des convulsions et mourut. Ce même extrait, injecté à un autre lapin à dose moitié moindre, détermina une élévation de pression de 12 cm. 4 à 14 cm. 2 en 6 secondes, suivie d'un abaissement à 7 cm. 2 en 10 secondes; la pression se maintint basse avec de faibles oscillations pendant 25 secondes, puis monta lentement et atteignit 10 cm. 6 en 37 secondes; les pulsations étaient alors deve-

nues plus fortes et avaient tendance à se grouper en séries. Cet animal survécut.

Quand la glande a été broyée avec du sable ou pressée sur un linge, l'extrait obtenu est plus toxique ; la mort peut survenir dans ce cas avec une dose correspondant à un cinquième de lobe. Elle a lieu rarement au début au moment où la pression est abaissée ; ordinairement plus tard quand déjà elle était remontée ; elle baisse alors de nouveau, les pulsations diminuent d'amplitude, et l'animal meurt dans une crise convulsive.

Ainsi on peut extraire du lobe postérieur de l'hypophyse des bovidés au moyen de l'eau salée, une substance qui a pour effet de faire varier la pression sanguine, et surtout de ralentir les battements cardiaques et d'en augmenter la force.

Cette substance existe aussi bien chez le taureau que chez l'animal châtré ; nous avons expérimenté avec des glandes de l'un et de l'autre.

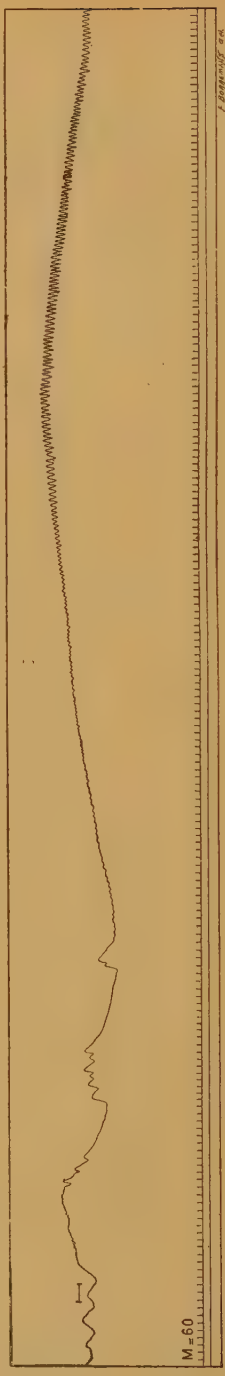


Fig. B. — Injection d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse (dose forte), mort. Le trait horizontal, placé au-dessus de la courbe, indique le moment et la durée de l'injection.

Il était naturel de penser qu'une semblable action se faisait par l'intermédiaire des pneumogastriques et serait par suite supprimée par la section de ces nerfs. Pourtant de Cyon, qui considère l'*hypophysine* comme un excitant très énergique des vagues, dit que chez le chien les excitations ainsi que la section des pneumogastriques sont impuissantes à empêcher l'apparition des séries de pulsations renforcées provoquées par l'extrait d'hypophyse ou à en interrompre la continuation ; l'atropine ne parvient pas toujours à interrompre une série. Howel qui opérait sur le chien avec des extraits glycérinés a observé après la section des vagues ou chez les animaux soumis à l'action de l'atropine l'élévation de la pression sanguine, le ralentissement et le renforcement des battements du cœur. Silvestrini prétend que ni la section des vagues ni celle du nerf de Cyon ne change les effets. Seul, Livon a noté qu'après la double vagotomie l'injection intraveineuse d'extrait pituitaire ne produisait plus le ralentissement des battements cardiaques ni l'augmentation de l'impulsion, mais uniquement l'hypertension.

Nos expériences nous ont donné un résultat analogue. En effet, nous avons reconnu que, si la section d'un seul pneumogastrique ne modifie nullement l'action de l'extrait hypophysaire, celle des deux nerfs vagues rend l'injection à peu près inac-

tive. L'expérience peut être faite de plusieurs façons différentes : on coupe les pneumogastriques à un lapin, on injecte l'extrait hypophysaire, la courbe présente à peine une légère ondulation ; elle s'élève de quelques millimètres, s'abaisse ensuite un peu et remonte ; les pulsations ne sont à un aucun moment ralenties ni amplifiées ; et pourtant la même dose du même extrait injecté à un lapin intact produit l'effet habituel : élévation initiale, chute rapide et profonde, ascension lente, ralentissement et renforcement des battements.

On peut faire les deux expériences sur le même animal : on injecte d'abord l'extrait, et on observe les modifications de la pression sanguine que nous avons décrite ; on laisse reposer l'animal quelques minutes ; puis, quand les mouvements du cœur sont redevenus normaux, on coupe les pneumogastriques ; on injecte alors la même dose de l'extrait, aucun effet ne se produit ; on injecte une dose double, ni la pression artérielle ni le rythme cardiaque ne subissent aucune modification.

Enfin nous avons varié l'expérience d'une troisième manière : nous faisons l'injection d'extrait à un animal auquel nous avons coupé par avance l'un des pneumogastriques ; puis, quand l'action sur la pression s'est produite et que les battements du cœur sont ralentis, nous coupons l'autre pneumogastrique : nous avons vu alors au moment de la section, les pulsations augmenter d'amplitude pen-

dant quelques secondes; le premier effet de la section a été l'excitation du nerf ; puis les pulsations reprennent brusquement l'amplitude et la rapidité qu'elles avaient avant l'injection.

Ainsi toutes ces expériences sont concordantes: nous pouvons en conclure que l'intégrité des pneumogastriques est nécessaire pour que l'extrait hypophysaire produise tous ses effets.

***

Des deux lobes qui constituent l'hypophyse, c'est le lobe postérieur qui contient seul la subtsance douée de cette action si remarquable sur la circulation ; et pourtant l'étude histologique de la glande montre que le lobe postérieur a une structure conjonctivo-névroglique, tandis que l'antérieur est formé de cellules épithéliales et semble être la partie sécrétante et fonctionnellement importante. Ce résultat semble donc tout au moins paradoxal.

Mais les deux lobes que sépare l'anatomie macroscopique ne correspondent pas exactement à la division en partie épithéliale et partie nerveuse. On trouve constamment en effet une couche de cellules épithéliales qui tapisse la surface du lobe postérieur au voisinage de la fente interlobaire ou paranerveuse (voir plus haut). Cette bande épithéliale qui entoure une des faces du lobe postérieur existe chez les bodviés, et aussi chez le mouton et chez le chien ; elle est moins nette chez l'homme. Est-ce à cette couche épithéliale qu'il faut attribuer l'action sur le

cœur et la pression artérielle ? Silvestrini le pense : il a dans un cas séparé les deux parties du lobe postérieur ; il a reconnu ainsi que la partie épithéliale possède seule le pouvoir d'impressionner la circulation, tandis que la partie nerveuse séparée de son revêtement glandulaire est sans action.

Il se peut d'ailleurs que cette activité du lobe postérieur soit simplement empruntée au Lobe Antérieur ; nous avons déjà remarquer qu'au moment de la séparation des deux parties de la glande, des vésicules restent adhérentes à la surface du lobe postérieur, et cependant leur contenu paraît dépendre de la secrétion du lobe antérieur.

TOXICITÉ. — OPOTHÉRAPIE

On a essayé sur l'homme les effets de l'administration de corps hypophysaire, dans un but thérapeutique.

L'*opothérapie hypophysaire* a été appliquée dans quelques cas d'acromégalie ; Marie et Marinesco, Mendel, Cestan, Zanoni... ont vu des améliorations. Mairet et Bosc au contraire ont remarqué que l'administration d'hypophyse à des épileptiques aggrave leur état.

D'ailleurs ces mêmes auteurs notèrent chez l'animal, par injection sous-cutanée et ingestion, une légère élévation de la température avec polyurie ;

l'injection intra-veineuse au contraire amenait des convulsions et la mort.

De certaines recherches entreprises, avec M. Garnier, sur la *toxicité* de l'hypophyse et sur la variation de cette toxicité selon que l'extrait a été préparé depuis un temps plus ou moins long, nous exposerons seulement le résultat de quelques-unes de nos expériences :

1° Une hypophyse de *vache*, sacrifiée à 3 heures de l'après-midi (la glande pesant 3 gr. 80), est broyée dans 20 centimètres cubes de sérum physiologique, et le tout est, le même jour à 5 heures, par temps froid, lentement injecté dans la veine auriculaire d'un lapin de 1.875 grammes qui meurt brusquement 3/4 d'heures plus tard, avec quelques secousses convulsives. On ne trouve rien d'anormal dans les poumons ni dans le cœur; pas de coagulations dans la veine porte.

On peut en déduire approximativement que 2 grammes d'hypophyse de vache tuent un kilo de lapin.

2° Le même jour, dans les mêmes conditions, on prépare avec deux hypophyses de *taureau*, un extrait dans le sérum physiologique aux mêmes proportions.

Un lapin de 1.950 grammes meurt après en avoir reçu une injection de 12 cc. 5.

Rien au poumons, ni au cœur, mais des coagulations dans la veine porte.

La dose mortelle approximative est ici de 1 gr. 50 par kilo.

3° Le même extrait, après 24 heures à la glacière, tue un lapin de 1.900 grammes à la dose de 8 centimètres cubes, sans caillots dans la veine porte. Toxicité :environ 1 gramme par kilo.

Après 48 heures la toxicité s'est élevée à 0 gr. 31 par kilo ; il y a des coagulations dans la veine porte.

Après 3 jours la dose mortelle n'est plus que de 1 gr. 09 par kilo.

EXCITATION EXPÉRIMENTALE

De Cyon a étudié les effets de l'excitation électrique directe de l'hypophyse sur la pression artérielle ; il a obtenu les mêmes résultats que ceux qu'il avait eus avec les injections de suc hypophysaire ; nous n'y reviendrons pas.

Domenico Pirrone après avoir mis l'hypophyse à découvert, a pu, à son tour, porter directement l'électrode sur la glande et déterminer ainsi le ralentissement du pouls et l'accélération de la respiration. Il n'en déduit d'ailleurs aucune conclusion, ayant obtenu les mêmes effets par électrisation de différents points de la face inférieure du cerveau, même après ablation préalable de l'hypophyse.

Nous avons sur deux lapins examiné les *effets histologiques de l'excitation* par injections de *pilocarpine*. Ces animaux avaient reçu tous les deux jours une

injection intra veineuse d'un demi-centigramme de chlorhydrate de pilocarpine et sont morts, l'un au trente et unième jour, l'autre au quarantième jour. A l'examen histologique de l'hypophyse les cellules étaient volumineuses, fortement colorées, granuleuses, nombreuses et tassées en travées épaisses. Au contraire l'hypophyse d'un lapin qui avait reçu 2 centimétres de pilocarpine et avait été sacrifié au bout de deux heures ne présentait aucune modification apparente.

Guerrini a noté à la suite d'injections de chlorhydrate de pilocarpine, d'extraits de thyroïde et d'extraits d'hypophyse une augmentation de la sécrétion glandulaire.

Nous étudierons plus loin l'hyperactivité secrétoire de l'hypophyse dans certaines infections et intoxications.

L'HYPOPHYSE ET LES GLANDES GÉNITALES

Les glandes génitales ont avec les autres glandes à sécrétion interne (avec la thyroïde par exemple) des corrélations physiologiques nombreuses ; elles en ont aussi avec l'hypophyse.

Les faits cliniques montrent, au cours des maladies où l'hypophyse est intéressée, dans l'Acromégalie et dans le Gigantisme, des troubles nombreux dans la sphère génitale. On observe couramment chez ces malades des malformations ou des insuffi-

sances de développement des organes sexuels et de leurs annexes, ainsi que le manque de désir et d'aptitude aux fonctions génératrices. De plus, certaines dystrophies, l'Infantilisme par exemple où l'évolution incomplète des glandes génitales semble jouer un rôle important, constituent souvent une association morbide avec le Gigantisme et l'Acromégalie.

Si on accorde à l'hypophyse une influence capitale sur la croissance, il faut aussi, à ce même point de vue, reconnaître au testicule et à l'ovaire un rôle important (1). Les études faites sur les eunuques, les multiples constatations des vétérinaires sur les animaux châtrés, l'examen radiographique du squelette de ces sujets, confirment les recherches expérimentales instituées à ce propos : La castration, faite avant la puberté entraîne notamment un accroissement du squelette principalement sur les membres postérieurs, par défaut de soudure du cartilage épiphysaire.

Les ovaires ont sur le développement squelettique une influence analogue ; elle a été cependant moins souvent constatée ; la castration ovarienne chirurgicale est habituellement pratiquée après l'époque de la soudure diaépiphysaire et d'autre part l'expérimentation est à ce point de vue beaucoup plus facile sur le mâle que sur la femelle.

(1) A la suite des travaux de Prenant et de Mathias Duval, la partie la plus active de l'ovaire considéré entant que glande à Sécrétion Interne, semble être le corps jaune ; de même, Bouin et Ancel ont montré que dans le testicule, c'est la glande interstitielle qui agit sur le développement du squelette.

Il est enfin une affection osseuse presque spéciale à la femme, l'ostéomalacie, qu'on tend à expliquer par une viciation de la fonction ovarienne (P. Marie, Fehling, Curatullo et Tarulli...).

L'étude des cas pathologiques et des faits expérimentaux montre donc également qu'il y a un champ d'action commun à l'hypophyse et aux glandes génitales.

***

Nous avons comparativement examiné des hypophyses d'animaux entiers et châtrés, au point de vue de leurs aspects histologiques et de l'action de leurs extraits ; mais les différences que nous avons constatés n'ont pas montré des caractères assez constants pour nous autoriser à poser des conclusions.

Selon Gaetano Fichera, l'état histologique de l'hypophyse varie du coq au chapon, du bœuf au taureau ; il a remarqué que chez les animaux châtrés la glande est plus volumineuse, plus richement vascularisée ; son activité cellulaire lui a paru accrue.

Les rapports des glandes génitales et de l'hypophyse sont enfin affirmés par les modifications notables de cet organe chez la femme enceinte comme nous l'avons vu plus haut par les examens histologiques de Comte, de Launois et Mulon, et par les nôtres. C'est là un argument suffisamment convaincant. De plus, cette notion pourrait servir de base à l'étude des extraits hypophysaires sur la gestation,

la lactation, voire même la menstruation et dans le cas de modification pathologique de ces fonctions.

L'HYPOPHYSE ET LA THYROIDE

Les rapports entre l'hypophyse et la thyroïde sont plus nombreux encore; il ne s'agit pas seulement de réactions fonctionnelles; il y a une vraie parenté entre ces deux glandes.

L'analogie existe dès les premiers stades du développement. Dérivant toutes deux de la partie initiale du tube digestif, elles deviennent l'une et l'autre par les modifications qu'elles subissent, des glandes sans conduit excréteur. Remaniées, ordonnées en vue d'une sécrétion interne, elles n'en conservent pas moins des ressemblances anatomiques sur lesquelles nous avons suffisamment insisté (vésicules, colloïde, cellules même, pour certains auteurs). Dans les processus de sécrétion intense et d'histolyse pathologique de l'hypophyse la réplétion des vésicules s'exagère, elles paraissent plus nombreuses, les travées cellulaires sont distendues par la colloïde qu'elles contiennent, la ressemblance s'accentue encore avec la thyroïde. Mais la richesse des lymphatiques de cette dernière, contraste toujours avec leur absence dans l'hypophyse, ainsi que nous l'avons exposé plus haut.

Sur le terrain des faits pathologiques de nombreux observateurs (Schönemann, Boyce et Beadless...) ont remarqué des lésions associées ou des modifi-

cations compensatrices dans les cas d'altération de l'une ou de l'autre. Citons seulement les conclusions de Comte, à ce propos : « Nous avons, dit-il, constaté la présence d'altérations au sein de l'hypophyse dans tous les cas de dégénérescence du corps thyroïde. Nous avons considéré ces altérations comme de processus d'hypertrophie et d'hyperplasie, c'est-à-dire que nous croyons à un rôle vicariant de l'hypophyse dans les cas où la fonction thyroïdienne est entravée par des altérations pathologiques. L'examen de la glande pituitaire d'un enfant myxœdémateux athyroïde est venu confirmer cette manière de voir. Ces conclusions diffèrent de celles de Schönemann, mais concordent avec celles des expérimentateurs. » L'état de la thyroïde dans l'Acromégalie et le Gigantisme est pour certains auteurs un argument qui prouve ses relations avec l'hypophyse; dans la plupart des autopsies on l'a trouvée hypertrophiée, quelquefois atrophiée, rarement normale. L'importance du rôle de la thyroïde dans le développement du squelette (Gley, Eiselsberg...), ses relations avec le testicule et l'ovaire (antagonisme thyro-ovarien de Parhon et Goldstein) par exemple, ses modifications au cours de la gestation, montrent, dans l'activité des dux glandes, des orientations analogues (1).

Les expérimentateurs ont entrepris l'étude de

(1) Par sa constitution chimique l'hypophyse se rapproche de la thyroïde; comme celle-ci, elle contient de l'iode (Baumann, Schnitzler et Ewald); on y trouve aussi du brome (Paderi), des traces d'arsenic (A. Gautier).

l'hypophyse à la suite des recherches faites sur la thyroïde et observé aussitôt des analogies entre ces deux glandes (Dastre, Gley...).

Rogovitch le premier (suivi par Stieda et par Hofmeister) constata après thyroïdectomie chez le lapin une hypertrophie des cellules de l'hypophise.

***

Nous avons, chez un jeune bélier, pratiqué l'ablation des deux lobes de la thyroïde, laissant intactes les parathyroïdes. L'animal a été sacrifié quarante jours après l'opération.

L'examen histologique de l'hypophyse à un faible grossissement nous a montré des cellules glandulaires volumineuses, groupées en travées serrées et abondantes. La colloïde est assez abondante. On en retrouve dans les capillaires. Il y de nombreux « amas de noyaux. » Pas de modification du tissu conjonctif, du lobe postérieur; le réseau vasculaire de la glande a son aspect habituel.

A un fort grossissement les cellules présentent des lésions au début : vacuolisation du protoplasma et, par endroits, état homogène de la cellule. Quelques noyaux mêmes sont altérés et présentent tantôt des fragmentations de leur réseau, tantôt au contraire un aspect condensé anormal (pycnose).

En résumé : nous n'avons pas observé chez notre mouton thyroïdectomisé une hypertrophie analogue à celle que décrivent communément les auteurs dans des cas du même genre. Nous n'avons relevé qu'une

légère tendance à l'hyperplasie. Mais nous attirons l'attention sur les *lésions cellulaires* que nous avons constatées.

Si, dans cette expérience, l'hypophyse ne nous a pas paru suppléer à l'absence de la thyroïde par un processus d'hyperplasie, elle a cependant été lésée par le trouble humoral créé par la suppression de cet organe ; nous proposons cette explication aux modifications cellulaires que nous avons notées.

A côté des réactions de suppléance et des phénomènes de corrélation par lesquels certains auteurs tendent à établir une théorie trop absolue de la « Synergie des glandes vasculaires sanguines » il faut réserver une place importante aux lésions que l'insuffisance accidentelle ou expérimentale d'une de ces glandes peut provoquer dans un organe similaire (par la suppression d'une fonction antitoxique par exemple) ; le fait que nous venons d'exposer en est une preuve.

Il n'en est pas moins vrai qu'il y a entre l'hypophyse et la thyroïde de telles analogies qu'on ne peut étudier l'une en négligeant de connaître l'autre.

L'HYPOPHYSE ET LES CENTRES NERVEUX

Par sa localisation, par certaines particularités de sa structure, par son rôle trophique enfin, l'hypophyse paraît affecter des relations importantes avec le système nerveux.

Les anciens anatomistes considérant que l'hypo-

physe est placée dans la cavité crânienne, sous le cerveau, pensaient que cette contiguïté d'organes implique une connexion fonctionnelle spéciale entre la glande et l'encéphale. Ce raisonnement, empreint d'une certaine logique, les menait à une conception erronée. Mais cependant on ne peut se défendre de chercher si la situation de l'hypophyse ne répond pas à un rôle particulier envers les organes dont elle est si rapprochée. La glande n'a-t-elle pas avec le névraxe des connexions plus directes que celles que lui offre la circulation générale dans laquelle elle écoule ses produits d'élaboration. Nous nous le sommes demandé lorsque, cherchant vainement à injecter des lymphatiques dans l'hypophyse, nous avons rempli le très riche réseau veineux intra-glandulaire et que nous avons vu la masse colorée passer dans les veinules qui longent la tige pituitaire et de là se perdre dans les vaisseaux des circonvolutions cérébrales voisines.

Haller soutenait que l'hypophyse est une glande ouverte dans les espaces subduraux (1). Il est vrai que chez certains animaux la glande est à nu dans la cavité méningée; c'est ainsi que chez le chien

(1) Il n'en est rien chez l'homme mais il y a chez lui comme chez l'animal des formations spéciales qui baignent dans le liquide des ventricules cérébraux : Les Plexus Choroïdes dont Pettit et Girard nous ont montré la structure glandulaire. On les a comparés à l'hypophyse et rapprochés notamment en raison des analogies de leurs cellules constitutives. (Vieussens avait déjà émis cette hypothèse, que les Plexus Choroïdes et la Glande Pinéale sont destinés ainsi que l'hypophyse à la sécrétion du liquide céphalorachidien.)

elle baigne dans le liquide céphalo-rachidien. Mais chez l'homme elle est enveloppée par une capsule épaisse ; nos injections pouséses dans l'intérieur de la glande n'ont jamais diffusé dans les espaces méningés. Au cours des méningites la glande reste à l'abri de l'inflammation et il faut une altération profonde de son enveloppe pour que le processus s'étende à son parenchyme (voir plus loin).

Selon Rogovitch la principale fonction de l'hypophyse serait (comme pour la thyroïde) de neutraliser certaines substances dont la libre circulation dans l'organisme aurait une action nocive sur les centres nerveux, et par ce mécanisme produiraient divers troubles trophiques intéressant surtout le tissu conjonctif et le système osseux.

Caselli signale à la suite de ses expériences sur l'ablation expérimentale de l'hypophyse des lésions cérébrales et spinales sur les animaux opérés. De même après ablation de la tyroïde ou des parathyroïdes on a trouvé des lésions spinales vraisemblablement liées à l'intoxication produite par la suppression de ces organes (Vassale et Donaggio, Masetti...).

La tendance générale actuelle est de faire intervenir l'hypophyse comme les autres glandes à sécrétion interne dans la pathogénie d'un grand nombre de maladies dystrophiques et nerveuses (maladie de Dercum, de Basedow, Epilepsie, Tétanie...). Un examen méthodique de l'état de l'hypophyse et des organes similaires dans les différentes affections du système

nerveux pourrait peut-être fournir des renseignements importants sur le mécanisme de ces accidents.

L'HYPOPHYSE SELON L'ÂGE

Au cours du développement de l'hypophyse au double point de vue ontogénique et phylogénique un perfectionnement progressif se fait dans la morphologie des éléments constitutifs de la glande : primitivement réduites à un mince protoplasma mal coloré avec un noyau arrondi les cellules glandulaires sont d'abord éosinophiles, et ce n'est que petit à petit qu'elles se différencient et acquièrent les modalités tinctoriales et évolutives diverses que nous avons étudiées chez l'homme adulte.

Nous avons examiné des hypophyses d'*enfants* d'âges différents, jusqu'au moment de la puberté (12 à 15 ans). La glande ne présente pas le même aspect que chez l'adulte et il faut tenir compte de ces différences pour l'interprétation des faits pathologiques. Il y a moins de colloïde; le plus souvent la fente épithéliale est nettement marquée, mais les vésicules sont moins apparentes. De plus, les cellules ne sont pas aussi volumineuses, elles ont l'air plus serrées; les noyaux semblent plus rapprochés, et le protoplasma n'a pas des affinités tinctoriales aussi vives que chez l'adulte ; la glande à un examen superficiel rappelle parfois l'aspect d'un organe lymphoïde. On ne saurait cependant en conclure que la

glande doit être moins active ; au contraire, cet aspect dense et serré plaide en faveur de la richesse de l'organe en éléments sécréteurs jeunes.

Chez le *vieillard*, on est surpris de voir combien l'hypophyse conserve encore le même aspect d'activité glandulaire. Il ne faut pas trop s'en étonner. En effet si l'hypophyse semble jouer un rôle important dans les phénomènes de la croissance (action directe ou indirecte sur l'activité des cartilages de conjugaison et du périoste) elle ne s'atrophie pas après celle-ci ; on peut admettre qu'elle continue à régler la trophicité du système osseux pendant toute la durée de la vie. N'a-t-elle pas d'ailleurs d'autres fonctions ; nous citerons, par exemple son rôle dans la défense de l'organisme, dont témoignent les réactions qu'elle présente dans les infections et les intoxications, ainsi que nous le verrons plus loin.

L'hypophyse du vieillard est formée de cellules volumineuses bien colorées. Elle montre notamment dans ses vésicules du hile une assez grande quantité de colloïde mais c'est le plus souvent de la colloïde épaisse, plissée, ayant un aspect desséché, ancien. Il s'agit peut-être d'une colloïde « de stase » désormais inutilisée. En effet, on ne retrouve que rarement de la colloïde dans le reste de la glande du vieillard ; nous n'en avons pas vu dans les capillaires.

Caselli parle de l'atrophie sénile de l'hypophyse, avec néoformations conjonctives. Mais à un âge avancé il s'est associé le plus souvent à la sénescence

proprement dite des processus morbides divers dont il faudrait faire la part dans l'appréciation des aspects de la glande. C'est ainsi que dans 4 de nos glandes provenant de sujets ayant de 70 à 85 ans il s'agissait dans un cas d'un malade atteint de polyarthrite chronique et l'hypophyse présentait une sclérose intense diffuse manifestement pathologique; dans un autre il y avait de l'athéromasie généralisée et la thyroïde était scléro-kystique. Un autre enfin concernait un vieillard de 71 ans, atteint de polyarthrites chroniques et emphysémateux : la glande montrait des travées scléreuses irradiant autour des vaisseaux.

Guerrini conclut de ses examens faits sur le cobaye et le lapin que chez le fœtus et le nouveau-né à la mamelle les sécrétions sont moins actives et n'augmentent guère que quand l'animal prend lui-même ses aliments. (Les sécrétions de l'hypophyse maternelle lui suffiraient-elles jusqu'à ce moment?)

Nous n'avons pas trouvé de différences considérables entre l'hypophyse de l'agneau et celle du bélier adulte.

En somme, il ne faut pas trop se hâter de définir un type histologique caractérisant la senilité de l'organe.

III

L'HYPOPHYSE ET LES MALADIES

Deux ordres de causes différentes peuvent entraîner des altérations de l'hypophyse. Tantôt il s'agit d'une lésion dont la première manifestation est une modification de la glande elle-même : tel est le cas des tumeurs de l'organe. Tantôt, au contraire, il s'agit d'un trouble morbide, primitivement localisé en un autre point de l'organisme, ou d'une maladie générale, qui entraînent secondairement des changements dans la structure et le fonctionnement de la glande.

I

Nous parlerons à peine des *Tumeurs de l'hypophyse ;* leur étude se confond le plus souvent avec celle de l'Acromégalie. Nous ne reviendrons pas sur les phénomènes généraux et les troubles trophiques de cette maladie. Les Tumeurs de l'hypophyse constituent les seules altérations de cet organe dont le diagnostic soit possible du vivant du malade.

Parmi les signes qu'elles présentent il en est qui sont banals et communs à toutes tumeur intracranienne (céphalée, vertiges, accès épiletphiformes, troubles paralytiques, troubles psychiques...) Les autres sont particulièrement liés à la situation spéciale de l'hypophyse, notamment à son rapport avec le chiasma optique au-dessous et en arrière duquel elle est placée. Toute extension de la glande, surtout en haut et en avant comprimera le chiasma et pourra provoquer des troubles oculaires « dont le plus caractéristique est un rétrécissement des deux champs visuels à leur partie externe... hémianopsie hétéronyme bitemporale, sans signes ophtalmoscopiques. » Mais ce trouble « n'étant caractéristique que d'une tumeur siégeant au-dessous du chiasma, le contrôle de la *radiographie* s'impose pour conclure à l'existence d'une tumeur de l'hypophyse » (Giordani). La radiographie permet de se rendre compte de l'agrandissement de la selle turcique et de l'étendue des lésions qui élargissent l'excavation osseuse et détruisent la lame quadrilatère et les apophyses clinoïdes postérieures. En l'absence de troubles oculaires, elle permet un diagnostic précoce.

La nature des tumeurs de l'hypophyse est éminemment variable ; l'hypertrophie adénomateuse est celle qu'on rencontre le plus souvent au cours de l'acromégalie. Agostini a fait observer que chez les sujets jeunes la tumeur hypophysaire ne supprime pas la

fonction glandulaire, l'acromégalie apparaît; chez les sujets âgés, au contraire, les tumeurs sont malines, des tructrices de la glande, l'acromégalie ne peut pas se produire, la cachexie rapidement s'installe.

II

Caselli fait remarquer que seules les néoplasies de l'hypophyse ont été décrites et qu'on n'a pas étudié les autres altérations; il ajoute : « Très intéressante serait pourtant l'étude de l'hypophyse dans les maladies infectieuses. » Passant en revue les différents processus locaux pathologiques de l'hypophyse, il conclut que leur étude n'a rien appris sur la physiologie de cet organe.

En effet, sans subir aucune modification macroscopiquement apparente, la glande peut être le siège d'une altération intime, féconde en conséquences fâcheuses pour l'organisme. Ne voyons-nous pas les modifications histologiques des surrénales et du pancréas entraîner des troubles graves, sans que le volume ni l'aspect général de ces organes soient modifiés.

Comte dans sa thèse se contente de parler de quelques lésions histologiques de l'hypophyse, sans s'inquiéter de leur cause ni de leurs conséquences.

Convaincus cependant de l'importance de cette question, nous avons poursuivi systématiquement l'examen de l'hypophyse et avec elle, toutes les fois que nous le pouvions, l'examen des autres glandes à

sécrétion interne, dans la plupart des cas dont nous avons eu l'occasion de faire l'autopsie.

L'HYPOPHYSE CHEZ LES TUBERCULEUX

Nous avons examiné l'hypophyse dans 23 cas de tuberculose pulmonaire mais nous n'envisagerons maintenant que 15 de ces cas, les autres étant compliqués de diabète, de méningite et d'addissonisme.

La tuberculose peut intéresser l'hypophyse directement, par localisation même de l'agent pathogène dans la glande, ou bien celle-ci subit les effets particuliers des toxines tuberculeuses en circulation dans l'organisme et venant d'un foyer plus ou moins éloigné.

Caselli ne relève que 2 cas, celui de Beck et celui de Wagner dans lesquels un gros tubercule solitaire de l'hypophyse avait transformé la glande en une masse caséeuse, sans qu'il y ait de tuberculose méningée.

Nous n'avons pas rencontré de gros *tubercule* évident, mais dans un cas de tuberculose à évolution rapide avec poussées granuliques nous avons vu en plein lobe glandulaire un foyer de nécrose qui à première vue pouvait en imposer pour un tubercule en voie de caséification; il en différait cependant: les cellules mal colorées, fragmentées, à protoplasme homogène, avaient perdu pour la plupart leurs noyaux ; mais il n'y avait pas de fusion des éléments

dégénérés au centre du foyer; pas d'afflux leucocytaire. La coloration de Ziehl ne montra aucun bacille de Koch. En raisons des modalités variables du tubercule dans les parenchymes glandulaires nous n'osons pas nous prononcer d'une façon formelle sur la signification de cette lésion.

Nous avons plusieurs fois trouvé des amas lymphocytaires et notamment au voisinage des vaisseaux de la glande; ici moins encore que pour la figure précédente nous ne voudrions conclure à une formation spécifique, tuberculeuse; ces nodules sont souvent des formations banales, communes à des infections diverses; nous les avons rencontrés dans l'hypophyse à la suite de maladies diverses.

***

Si les lésions spécifiques par localisation de l'agent pathogène sont exceptionnelles, il n'en est pas de même des *modifications provoquées à distance* par ses poisons diffusibles : elles portent sur le tissu interstitiel et sur les cellules glandulaires.

Les phénomènes *vasculaires* sont en effet minimes; à peine parfois, dans les formes aiguës y a-t-il une légère congestion; les artérioles présentent quelquefois de la périartérite autour de laquelle irradient des travées scébreuses.

La *charpente conjonctive* est souvent modifiée, notamment dans les cas chroniques; sur les coupes colorées par la méthode Van Gieson elle

apparaît fortement épaissie et le plus souvent on constate une véritable sclérose. Celle-ci a une disposition irrégulière; elle apparaît sous forme d'îlots disséminés sur la coupe. Ce sont des trousseaux fibreux épais, courts, qui s'incurvent à leurs extrémités, s'arrêtant brusquement ou se continuant par des fibres qui enserrent des amas cellulaires. Parfois la sclérose dissocie les travées cellulaires et les sépare en groupes formés de deux à trois éléments et qui paraissent étranglés par le tissu fibreux. En dehors de ces noyaux fibreux on constate un épaississement de toutes les travées conjonctives qui segmentent la glande à l'état normal, mais il s'agit exceptionnellement de sclérose diffuse intense, ainsi que nous l'avons observé dans un cas de polyarthrite rhumatismale chronique chez un vieillard. Dans la Tuberculose il s'agit surtout de sclérose à noyaux disséminés. Ajoutons que ce tissu de sclérose est tantôt adulte, tantôt au contraire il est plus jeune et présente de nombreux noyaux.

Quant au *parenchyme glandulaire* proprement dit il est beaucoup plus difficile d'interpréter les divers aspects qu'il présente. Affecte-t-il un aspect particulier à l'infection tuberculeuse ? Les modifications cellulaires et les troubles sécrétoires qui en résultent dépendent non seulement de la cause pathogène mais aussi de la façon dont elle agit. C'est pourquoi nous préférons examiner successivement les altérations glandulaires *dans les diverses formes cliniques* de tuberculose :

Dans la tuberculose *chronique* les cellules sont volumineuses mais plus pâles, moins riches en granulations ; il semble que les chromophobes soient plus abondants qu'à l'état normal. Les cyanophiles paraissent également plus nombreux. Les noyaux sont souvent énormes, vésiculeux, ou bien ils se colorent en masse (pycnose). Dans quelques cas nous avons observé une tendance du noyau à se teinter par les colorants acidophiles.

Dans un cas, le tissu glandulaire offrait un aspect condensé ; les cellules paraissaient petites avec un protoplasma réduit et mal coloré, et les noyaux semblant plus rapprochés et plus nombreux, on avait l'impression d'une coupe d'organe lymphoïde.

La colloïde est rare dans les vaisseaux et entre les cellules ; on en voit dans la région du hile, remplissant des vésicules plus ou moins nombreuses ; mais il s'agit le plus souvent d'une colloïde basophile pâle finement granuleuse. On n'en trouve pas, qui soit épanchée dans la trame conjonctive.

Dans la tuberculose à évolution rapide, *subaiguë et aiguë*, les cellules ont des affinités tinctoriales plus vives ; elles sont plus granuleuses ; elles présentent aussi des vacuoles plus nombreuses. Mais il est à remarquer que les cyanophiles restent encore relativement abondants ; nombreux chromophobes aussi. La colloïde est en assez grande quantité souvent acidophile, sidérophile ; mais on n'en trouve pas dans les vaisseaux. La sclérose est beaucoup moins déve-

loppée surtout dans les cas très aigus. Les vaisseaux sont parfois assez dilatés.

Quant à la graisse elle ne nous a pas paru plus abondante que normalement. Nous avons vainement recherché l'amyloïde notamment dans un cas où cette dégénérescence existait dans les différentes viscères.

***

Ces divers examens nous permettent déjà quelques conclusions sur l'état de l'hypophyse dans la tuberculose. L'activité glandulaire nous paraît dans les cas à évolution rapide légèrement augmentée ; c'est là d'ailleurs une modification banale commune à diverses infections, ainsi que nous le verrons plus loin. Plus souvent (tuberculose lente) le fonctionnement glandulaire est dévié de son mode habituel (prédominance des cellules et de la colloïde basophile) et même diminué : la pâleur des éléments cellulaires, leurs lésions mêmes (rares, il est vrai) l'absence de produit de sécrétion entre les travées cellulaires et dans les vaisseaux attestent cet hypofonctionnement. Il s'agit probablement d'une phase ultime, stade final d'épuisement qu'explique la longue durée habituelle de la maladie. Cependant à côté de l'hypophyse nous voyons dans la tuberculose, la thyroïde rester assez active dans la majorité des cas, malgré la sclérose interstitielle qui là comme ici constitue la lésion habituelle et la plus évidente.

A l'autopsie, avant l'examen histologique, rien

n'annonce habituellement ces modifications de l'hypophyse.

Caselli, Launois dans leurs statistiques ont observé un poids plus élevé chez les tuberculeux. Nos hypophyses ne présentaient rien de très caractéristique à ce point de vue et les pesées que nous avons pratiquées nous ont donné des chiffres variant entre 0,45 et 0,71 centigrammes.

Nous signalerons dans ces 15 observations que nous résumons plus loin, la fréquence de la petitesse du corps thyroïde. De plus, dans trois cas, il y avait en même temps une tuberculose surrénale (sans syndrome d'insuffisance capsulaire) ; nous avons trouvé une fois une parathyroïde, présentant un petit tubercule à la coupe.

*
* *

La fréquence de ces modifications hypophysaires sous l'influence des toxines tuberculeuses n'a pas seulement un intérêt anatomo-pathologique. On sait maintenant l'importance des glandes à sécrétions internes, dans les divers phénomènes du développement de l'individu. L'altération de ces organes par les poisons du bacille de Koch contribue vraisemblablement à créer ce « terrain tuberculeux » qui ainsi que le dit le professeur Landouzy fait « des déchus, des dystrophiques, des infantiles, des dégénérés. »

OBSERVATIONS RÉSUMÉES

I. Homme, 43 ans. Bronchopneumonie tuberculeuse ayant évolué en 6 semaines ; mort subite. Autopsie (hôpital Broussais, 24 avril 1905)

Foie gras, reins gros et pâles, une Surrénale présente des granulations grises. La thyroïde pèse 14 gr. 75

L'hypophyse pèse 0, gr. 45 ; à l'examen histologique pas de sclérose, légère congestion, cellules petites mais bien différenciées, nombreux amas de noyaux, très peu de colloïde.

II. Femme, 30 ans. Tuberculose pulmonaire et polynévrite. Tachycardie, peu de fièvre. A eu 4 enfants. Autopsie à la clinique médicale Laennec, le 5 septembre 1905.

Examen anatomique : foie, pancéas, surrénales, ne représentent rien de particulier. Cavernules aux deux poumons. Cœur petit.

L'hypophyse est un peu congestionnée ; elle contient un colloïde assez abondant, bleu pâle. Légère sclérose jeune. Nombreuses cellules cyanophiles.

III. Homme, 33 ans. Autopsie à l'hôpital Broussais, le 17 août 1904. Tuberculose pulmonaire subaiguë.

Examen anatomique : Cavernules aux deux sommets. Splénisation et nombreuses granulations grises aux bases. Foie gras. Thyroïde congestionnée, 40 grammes, présente quelques travées scléreuses.

L'hypophyse pèse 0, 50 centigrammes. Très légère sclérose, celles tassées à protaplasma mal coloré. Peu de colloïde, beaucoup de cyanophiles.

IV. Homme, 40 ans. Tuberculose pulmonaire hyperpyrétique, poussées granuliques. Evolue en 3 mois. Autopsie à la clinique médicale Laennec, 10 mai 1905.

Infiltration des deux poumons. Rate très volumineuse. Reins farcis de granulations tuberculeuses. Foie gras et gros. Rien au pancréas ni aux surrénales.

L'hypophyse présente de nombreux îlots de sclérose jeune avec noyaux abondants. Cellules normales. Beaucoup de chromophobes, pas de colloïde dans les vaisseaux. Nodules embryonnaires. Foyer de nécrose ressemblant à un tubercule.

V. Homme, 39 ans. Autopsie à l'hôpital Broussais, 18 juillet 1904.

Thyroïde volumineuse, sclérode intense, prolifération des noyaux interstitiels. Cavernes aux deux poumons.

L'hypophyse pèse 0, 60 centigrammes ; sclérose très étendue. Colloïde au hile, pâle basophile. Peu de graisse. Prédominance des chromophobes. Cellules pâles homogènes.

VI. Homme, 32 ans. (Autopsie 26 mars 1904, hôpital Broussais).

Cavernes aux deux poumons. Thyroïde scléreuse, vésicules distendues : beaucoup de graisse.

Hypophyse légèrement scléreuse. Cellules pâles.

VII. Femme, 43 ans. Tuberculose pulmonaire chronique, hyperthermie, Pression art. 8 à 10. Avait eu 2 enfants. (Clinique médicale Laennec, 2 septembre 1905.)

Examen anatomique. Tuberculose pulmonaire bilatérale, troisième degré. Thyroïde petite, pâle, dure. La surrénale gauche présente un noyau caséeux. Reins volumineux et infiltrés de granul, dégénérescence amyloïde.

L'hypophyse est sclérosée ; beaucoup de graisse ; cellules pâles, surtout cyanophiles. Colloïde assez abondante, bleu pâle.

VIII. Femme, 31 ans. Autopsie à la clinique médicale Laennec, le 19 juin 1905.

Tuberculose pulmonaire bilatérale. Tuberculose de la surrénale droite. Pas de pigmentation cutanée. Press. art. 12.

Foie gras et gros. Poumons creusés de cavernes. Thyroïde petite scléreuse.

L'hypophyse, peu de sclérose ; cellules pâles : nombreux chromophobes.

IX. Femme, 34 ans (autopsie à la clinique médicale Laennec le 4 juillet 1905).

Lésions tuberculeuses anciennes avancées bilatérales. Foie gras. Surrénale volumineuse. Thyroïde petite.

L'hypophyse présente de nombreux îlots de sclérose adulte de colloïde, des cellules pâles, surtout des cyanophiles.

X. Homme 30 ans, tuberculose pulmonaire bilatérale chronique cavitiaire. (Autopsie à la Charité, 30 juin 1905.)

Thyroïde pas scléreuse. Beaucoup de colloïde.

L'hypophyse, épaississement scléreux du réseau conjonctif. Les vaisseaux n'ont rien de particulier. Il n'y a de colloïde qu'au hile. Nombreux cyanophiles en paquets ; pas de lésions cellulaires.

XI. Femme, 21 ans (Autopsie à l'hôpital Neker, 26 avril 1905). Avait eu un enfant.

Lésions tuberculeuses bilatérales anciennes des deux poumons. La thyroïde pèse 11,25, petite scléreuse.

L'hypophyse (0,71 cgr.) nombreux noyaux de sclérose adulte. Peu de colloïde. Cellules pâles, altérées. Pas de modifications vasculaires.

XII. Homme, 31 ans (autopsie à l'hôpital Broussais, 7 déc. 1905).

Lésions de tuberculose pulmonaire chronique bilatérale. Thyroïde (15,45), scléreuse avec hypersécrétion colloïde, prolifération des cellules interstitielles. Parathyroïde scléreuse et congestionnée.

L'hypophyse (poids 0,55), pas de sclérose ni lésions cellulaires. Colloïde seulement vers le hile. Prédominance des cellules cyanophiles. Cellules pâles, noyaux vésiculeux, parfois doubles dans une même cellule.

XIII. Homme, 29 ans (Autopsie à la Charité, 14 février 1905).

Tuberculose pulmonaire cavitaire bilatérale avant évolué

en deux ans. Quelques granulations tuberculeuses sur les méninges.

Thyroïde pèse 15 gr.

L'hypophyse (0,52, cgr épaississement de la charpente), conjonctive. Colloïde bleu pâle au hile. Nombreuses cellules basophiles pâles peu granuleuses. Nombreux noyaux énormes.

XIV. Femme, 35 ans (Autopsie à la Charité, 23 avril 1905).

Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale ayant évolué en deux ans.

L'hypophyse est un peu sclérosée ; légère congestion ; cellules pâles vasculaires. Colloïde pâle assez abondante.

XV. Homme, 41 ans. Tuberculose pulmonaire cavitaire avec hyperthermie. (Autopsie à la clinique médicale Laennec, octobre 1905.)

Exsudat séreux pleuro-péritonéal. Thyroïde d'aspect normal présente des îlots scléreux à la coupe. Foie gras.

L'hypophyse : sclérose jeune en îlots avec fibres épaissies étranglant les travées cellulaires. Les artérioles présentent un peu de périartérite. Cellules volumineuses à protoplasma homogène pâle à noyaux condensés ou vésiculeux. Foyers lymphocytaires.

***

Nous exposerons maintenant simplement à la suite les uns des autres des examens portant sur des cas variés, disparates et appartenant à des maladies diverses; nous n'en tirerons des conclusions générales qu'après l'exposé des faits particuliers.

L'HYPOPHYSE DANS LA VARIOLE

Nous avons fait cet examen dans 5 cas de variole

(confluente, hémorragique d'emblée, hémorragique secondaire...).

Macroscopiquement l'hypophyse se présentait déjà le plus souvent avec un certain degré de congestion; à la coupe sa surface apparaît marbrée de stries rougeâtres. Son volume est variable mais, d'une façon générale, il n'est pas notablement augmenté.

A l'examen histologique la glande, dans la majorité des cas, est peu lésée, à première vue.

Le stroma conjonctif ne présente pas de modifications. Les vaisseaux, au contraire, sont abondants et volumineux; la congestion est souvent intense et il n'est pas rare de constater des effractions des capillaires dilatés, les hématies venant se mettre en contact direct avec les cellules.

La formation de nodules infectieux est fréquente, et dans un cas, particulièrement, nous avons vu de très nombreux amas de cellules embryonnaires dans les divers points de l'organe, aussi bien dans le centre de la glande, entre les travées serrées, que dans la zone de jonction des deux lobes, presque toujours au voisinage d'un vaisseau.

Il n'y a pas de colloïde épanchée dans la trame connective. Dans un cas seulement il y en avait à l'intérieur des capillaires. Elle est au contraire souvent abondante dans les grosses vésicules du hile qui sont distendues par le produit de sécrétion.

En somme, on ne saurait conclure à une suractivité glandulaire.

Mais les *lésions cellulaires* sont très marquées. La glande brutalement atteinte dans ses éléments nobles ne réagit pas.

A un faible grossissement les cellules paraissent nombreuses et vivement colorées, mais si on les étudie de plus près on constate souvent une vacuolisation intense du protoplasma et des modifications nuclaires : prolifération exagérée des noyaux, fréquence de noyaux doubles dans un même corps protoplasmique, aspect trouble et vésiculation du noyau, rupture du réseau chromatinien et dispersion des débris nucléaires (kariolyse).

Résumé des Observations

— Femme, 30 ans. Variole hémorragique secondaire. Autopsie le 15 mai 1905 (Bastion 29).

Foie gros, rate très volumineuse, reins hyperhémiés. Phlegmon sous-maxillaire. Les Surrénales sont très volumineuses (l'une pesait 10 grammes). Fibrome utérin.

L'hypophyse (0,72 centigrammes) est rougeâtre : congestion, nombreux foyers lymphocytaires. Les cellules présentent peu de lésions ; nombreuses vacuoles.

— Femme, 50 ans. Variole confluente. (Autopsie Bastion 29) le 20 mai 1905. Pas d'altération vasculaire ni de la trame conjonctive. Il n'y a pas de modification apparente de la sécrétion. Les cellules prennent mal les colorants et présentent quelques lésions à leur début.

— Homme, 34 ans. Variole hémorragique primitive. Autopsie (Bastion 29) le 12 Mai 1905.

L'hypophyse ne présente pas d'altérations importantes. Congestion.

— Enfant, 18 mois. Autopsie le 17 mai 1905 (Bastion 29). L'hypophyse à la simple inspection après division de l'organe est rouge. A l'examen histologique il y a peu de modifications. Les protoplasmas cellulaires se colorent mal, et les noyaux sont abondants et serrés donnant à l'organe un aspect lymphoïde (aspect d'ailleurs fréquent chez les sujets jeunes).

La thyroïde est congestionnée. Le pancréas présente des cellules en voie de nécrose. Les surrénales semblent hyperactives.

— Femme, 41 ans. Variole hémorragique secondaire. Autopsie le 2 octobre 1903 (ancien hôpital de la Porte d'Aubervilliers).

Hypophyse : pas de lésions du stroma ni des vaisseaux. Nodules infectieux. Prolifération nucléaire; figures de kariolyse.

***

Dans un cas d'*Erysipèle* de la face avec septicémie secondaire, phlegmon volumeux du cou, et mort en hyperthermie avec phénomènes pleuro-péritonéaux (Femme de 40 ans n'ayant jamais eu d'enfants) nous avons à l'autopsie trouvé une thyroïde dure et congestionnée ; l'hypophyse ne présentait macroscopiquement aucune modification. Il en fut à peu près de même à l'examen histologique. Il n'y avait ni altération parenchymateuse ni altération interstitielle ; à peine une très légère congestion. Les cellules volumineuses étaient bien colorées et normalement vacuolaires.

***

Trois cas de *Pneumonie* (dont l'un, compliqué de

méningite, sera étudié plus loin) nous ont montré des modifications hypophysaires qui n'avaient rien de particulier.

I. Il s'agissait dans l'un d'un sujet porteur d'un kyste hydatique du cœur (voir l'observation Garnier et Jomier, *Presse Médical*, juin 1905) et qui mourut après avoir présenté successivement des foyers de pneumonie dans les deux poumons. A l'autopsie hépatisation bilatérale. Thyroïde congestionnée pesant 30 grammes. L'hypophyse, (macroscopiquement normale) est congestionnée, en hypersécrétion manifeste et présente à peine quelques lésions cellulaires au début. L'examen histologique de la thyroïde a également montré une hyperactivité anormale.

II. Le second cas concerne une femme de 35 ans. A l'autopsie : Hépatisation grise suppurée du poumon droit. Le foie est très gros. Les reins volumineux et scléreux attestent une lésion ancienne. La thyroïde pèse 23 grammes et semble en hypersécrétion. L'hypophyse offre aussi l'aspect d'une activité augmentée. Les vésicules du hile sont pleines de colloïde et on trouve des gouttes de cette substance çà et là, entre les cellules. Celles-ci, volumineuses, ne paraissaient pas altérées.

Nous serions tentés d'attribuer un rôle important à l'intoxication lente par la néphrite ancienne que présentait la malade.

***

A la suite d'une *Broncho-pneumonie*, ayant évolué en huit jours, chez un enfant de 18 mois (Saint-Louis, 6 décembre 1905) nous vîmes l'hypophyse présenter l'aspect d'une hypersécrétion légère.

Pas de lésions cellulaires évidentes (notable prédominance de *grands* cyanophiles granuleux). Pas de nodules infectieux. Congestion assez considérable. Il y a de la colloïde pâle, d'aspect poussiéreux dans une grosse vésicule au hile, mais on en trouve aussi, s'épanchant dans les mailles du stroma connectif et en quantité assez abondante dans les capillaires.

Dans le pancréas les îlots de Langerhans semblent gros et nombreux. (Nous attachons peu d'importance à cet aspect car il est normalement fréquent chez l'enfant.)

Les Surrénales sont volumineuses, avec une substance médullaire d'une épaisseur considérable; on notait des altérations cellulaires et des foyers infectieux dans la glomérullaire.

***

Nous avons eu l'occasion d'étudier deux cas de *Tétanos*.

I. Il s'agissait dans le premier cas d'un Tétanos à évolution suraiguë, mortel après trois jours d'incubation et deux jours de contractures, consécutif à une plaie médiane de la face. Le malade avait très rapidement présenté des phénomènes bulbaires et était mort sans fièvre. Il n'avait reçu qu'une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, d'ailleurs sans aucun effet.

Autopsie à la clinique médicale Laennec le 12 mai 1905.

La thyroïde (18 grammes) est en hypersécrétion, avec colloïde épanchée entre les vésicules et prolifération des noyaux interstitiels. Les surrénales sont hyperhémiés. Le pancréas offre peu de lésions. Le thymus est persistant (1), très volumineux mais on y trouve seulement quelques rares vestiges de Corpuscules de Hassal.

L'hypophyse (0,60 centigrammes) ne paraît pas modifiée

(1) Voir comptes rendus, Société Anat. Lartat, Jacob et Traon, juin 1905.

macroscopiquement. Sur coupes histologiques la charpente conjonctive est normale. Elle est extrêmement vascularisée (abondance et dilatation des capillaires intraglandulaires et des vaisseaux de la capsule). Les fins capillaires du lobe postérieur même sont dilatés. Les parties périphériques très vascularisées montrent des lymphocytes nombreux infiltrant par endroits les travées conjonctives. Dans la région interlobaire la Fente Epithéliale et les Vésicules sont dilatées par un produit de sécrétion abondant, et il semble même que les acini glandulaires voisins par désintégration cellulaire ajoutent leur contenu à celui des vésicules. Cependant dans le corps même de la glande on voit peu de gouttes de sécrétion on n'en voit pas dans les capillaires. Les cellules se colorent bien. Les éosinophiles sont abondants. Par endroits le protoplasma des cellules s'altère; on voit souvent une zone de dégénérescence vacuolaire autour du noyau. Les noyaux souvent se divisent; on ne voit pas de kariocynèses; quelques noyaux sont altérés, en pycnose ou vésiculeux.

En somme il s'agit de lésion légère, au début, surtout cellulaire; la sécrétion n'est pas considérablement augmentée.

II. Il en était tout autrement dans le second cas de Tétanos que nous avons observé. Peut-être cela tient-il à l'évolution plus longue de la maladie et à ce fait que le malade a reçu plusieurs injections de sérum antitétanique, ce qui a vraisemblablement augmenté la résistance de l'organisme.

Le malade, un homme jeune et vigoureux, mourut à la clinique médical Laennec après une semaine de maladie précédée d'une incubation de douze jours. La fièvre était élevée, pouls à 120, pression artérielle 21. Il reçut trois injections de 10 centimètres cubes chacune de sérum antitétanique.

A l'autopsie (13 septembre 1905) on trouve des reins gros et congestionnés... Les surrénales sont volumineuses, surtout la gauche. La thyroïde a un volume normal; un peu scléreuse sur coupes. (L'examen histologique de la surrénale la plus volumineuse a montré l'existence d'un Adénome à Spongiocytes.)

L'Hypophyse qui n'offre aucune modification de volume apparente, ne montre au microscope aucun changement dans sa charpente conjonctive. L'irrigation vasculaire au contraire est considérable. Les capillaires énormes forment de véritables lacs. De nombreux leucocytes se mêlent aux hématies Les cellules glandulaires par leur volume, par leur richesse en granulations et vacuoles, par la variété de leurs formes d'involution, par l'abondance des aspects d' « amas de noyaux » témoignent d'une hypersécrétion manifeste. En certains points l'intensité du processus aboutit à la destruction même de la cellule, qui se désintègre et est réduite à une petite masse amorphe mêlée de débris cellulaires. C'est l'exagération du processus physiologique d'excrétion du produit élaboré hors du corps cellulaire. Cette liquéfaction du protoplasme commence fréquemment par la zone périnucléaire. Des acini entiers par ce processus transforment leur contenu en une matière qui a tantôt l'apparence de la colloïde, tantôt l'aspect d'un exsudat séro-albumineux.

Les vésicules sont pleines de colloïdes acidophiles et basophiles où nagent des débris cellulaires; la colloïde apparaît aussi en gouttes entre les travées cellulaires et injecte les fins capillaires. Sécrétion graisseuse assez abondante.

En résumé l'intensité de l'agression toxique et d'autre part la réaction de l'organe se traduisent nettement ici par les phénomènes parallèles d'histolyse des travées glandulaires et d'hypersécrétion. L'un

et l'autre étant l'exagération d'un mécanisme physiologique.

*
* *

Au cours de la *Fièvre Typhoïde* l'hypophyse offre à considérer des modifications variables selon les conditions d'évolution de la maladie. C'est ce qui nous semble ressortir de l'examen de trois cas, différents entre eux, que nous avons pu étudier à la clinique médicale Laennec.

I. Chez une femme (23 ans) morte brusquement en collapsus cardiaque par myocardite au dixième jour d'une dothiénentérie, nous avons trouvé un hypophyse qui semblait légèrement hypertrophiée (0,68 centigrammes). L'examen histologique ne nous montra que quelques légères lésions cellulaires. Il y avait beaucoup de vacuoles et de graisse. La colloïde très peu abondante au hile ou entre les travées cellulaires se retrouvait en assez grande quantité dans les capillaires. Ceux-ci étaient nombreux et dilatés.

Notons de plus : un foie gros, dégénérescence graisseuse, surtout périportale; des reins atteints de lésions banales de néphrite aiguë.

II. Si dans ce cas l'hypophyse offrait l'aspect d'une certaine hyperactivité glandulaire, dans le cas suivant la glande paraissait au contraire « épuisée » analogue à celles que nous avons parfois vues dans la tuberculose.

Homme (24 ans) meurt à la clinique médicale Laennec le 6 juillet 1905, après une longue maladie, avec rechutes successives.

Sur les coupes d'hypophyse on voit très peu de figures de sécrétions ; pas de gouttes de colloïde; petites vésicules au niveau du hile. Les cellules sont assez intensément colorées, mais le protoplasma présente en plusieurs endroits une condensation granuleuse anormale. Il y a de nombreuses vacuoles.

III. Le troisième cas, concerne un homme de 27 ans, mort au vingt-troisième jour d'une dothiénentérie hyperthermique avec hémorragies intestinales sans complications.

L'hypophyse pèse 0,60 cgr. La charpente conjonctive, le lobe postérieur, les parties périphériques sont normales. Les vaisseaux sont dilatés, nombreux et contiennent beaucoup de colloïde. Celle-ci (acidophile et basophile) est également abondante au niveau du hile et dans le corps de la glande.

Les cellules sont volumineuses, bien colorées, tassées en travées touffues et donnent l'impression d'une hyperplasie glandulaire. A un fort grossissement elles apparaissent çà et là légèrement altérées. Les noyaux sont nombreux, parfois groupés en amas. Les vacuoles sont nombreuses et volumineuses dans le protoplasma cellulaire.

Dans ce dernier cas il semble donc y avoir une sécrétion plus intense de la glande. Faut-il invoquer la durée de la maladie qui se serait prolongée mais cependant pas jusqu'à épuisement des réactions organiques ?

DIABÈTE

La fréquence de la glycosurie chez les sujets atteints d'acromégalie et les multiples opinions formulées sur la lésion causale du diabète (foie, pancréas,

thyroïde...) justifient l'étude de l'hypophyse chez les diabétiques. Nous en avons examiné deux cas : il est à remarquer que ces sujets étaient tuberculeux, ce qui rend l'interprétation des faits observés, plus complexe.

— Femme, 54 ans. Diabète maigre et tuberculose pulmonaire. Autopsie le 6 août 1904, à Broussais.

L'hypophyse n'est pas augmentée de volume. Elle est le siège d'une sclérose jeune en îlots avec fibres étranglant les travées glandulaires. Vaisseaux normaux.

Les cellules se colorent vigoureusement et se différencient bien. Peu de chromophobes. Les cellules sont volumineuses; nombreuses cellules binuclées. Nous avons remarqué, exceptionnellement il est vrai, une condensation protoplasmique vers la partie basale de la cellule par l'hématoxyline de Heidenhain, qui paraissait différente et distincte des granulations habituelles du spongioplasme, et qui rappelle certaines figures ergastoplasmisques.

La colloïde est abondante, surtout acidophile et sidérophile, et répartie dans les différentes parties de la glande. Les vacuoles intraprotoplasmatiques sont nombreuses.

— Dans le second cas il s'agissait d'un homme de 32 ans. Diabétique et Tuberculeux (diabète maigre); sucre en grande quantité ; mort dans le coma.

L'hypophyse n'est pas augmentée de volume, (elle a une forme spéciale : très étroite elle est considérablement allongée dans le sens transversal.)

L'examen histologique ne montre aucune augmentation de la colloïde. Mais les cellules sont abondantes, tassées en travées épaisses. Elles sont grandes, bien colorées et présentent souvent des noyaux particulièremeut volumineux.

Sous toutes réserves, nous sommes tentés de

conclure de ces deux cas à un certain degré d'hyperplasie, mais des examens plus nombreux sont nécessaires pour se prononcer d'une façon définitive.

MALADIE D'ADDISSON

Nous avons étudié l'hypophyse dans 4 cas de Maladie d'Addisson:

— Homme, 35 ans, mort à la clinique médicale Laennec le 26 octobre 1905 après avoir présenté un syndrome addissonnien typique. A l'autopsie pas de Tuberculose Pulmonaire. Pleurésie séreuse gauche. La caséification des Surrénales n'apparaît que sur les coupes examinées aux microseope.

L'hypophyse est volumineuse ; sa charpente conjonctive présente une sclérose au début, surtout dans les régions périphériques. Il y a peu de colloïde, peu de vésicules.

Les cellules, bien colorées malgré l'existence de nombreux chromophobes présentent des lésions dégénératives du protoplasma et du noyau, et sont riches en grosses vacuoles. Elles paraissent nombreuses et dans le lobe postérieur on voit s'enfoncer en coin depuis la région interlobaire quelques travées de cyanophiles.

— Femme, 50 ans, morte à la Salpêtrière le 15 août 1904 : l'hypophyse présente un état analogue à celui de la précédente. Cependant ici il n'y a pas de sclérose, ni de poussée cellulaire du lobe glandulaire dans le lobe postérieur.

— Homme, 23 ans, addissonnien avec caséification des deux surrénales. La thyroïde est pâle, pauvre en sécrétion colloïde, présente une prolifération cellulaire interstitielle assez abondante et pèse seulement 11 grammes.

L'hypophyse n'est pas augmentée de volume. Elle n'est pas scléreuse. Elle contient peu de vésicules et sa sécrétion

semble modérée. Les cellules semblent normales, parfois binuclées. Peu de chromophobes.

— Femme, 42 ans, addissonnienne avec caséification totale des deux surrénales. (Autopsie Laennec 25 septembre 1905.)

La thyroïde est légèrement scléreuse, la Rate normale d'aspect, le Foie gras, le Pancréas volumineux pèse 90 grammes, les poumons présentent quelques granulations aux deux sommets.

L'hypophyse pèse 0,78 centigrammes. Sa charpente est légèrement sclérosée. Nombreux amas enbryonnaires aussi bien dans le lobe postérieur que dans le lobe antérieur (nous n'avons pas trouvé de bacilles de Koch par le Ziehl). Ces nodules avoisinent toujours un vaisseau. Il y a peu de colloïdes au hile et entre les cellules, mais dans les capillaires de volumineuses gouttes fuchsinophiles et éosinophiles.

Les cellules sont bien colorées; les acidophiles prédominent. Peu de lésions cellulaires ; proliférations nucléaires, noyaux parfois très volumineux et doubles dans une seule cellule. Relativement peu de graisse.

Les nombreuses hypothèses, formulées sur la synergie des glandes à sécrétion interne et leur faculté de suppléance réciproque justifiaient cette recherche. Il semble en effet résulter de nos constatations qu'au cours de la maladie d'Addisson, destructrice des surrénales, l'Hypophyse présente une certaine prolifération cellulaire. Mais, tout au moins pour le moment, nous n'en tirerons pas de conclusions.

*
* *

Inversement, par opposition au syndrome d'insuffisance surrénale, nous avons examiné un cas d'*Athéromasie Généralisée* avec hypertension artérielle

(PA = 24) chez un homme de 55 ans qui présentait aussi une légère insuffisance aortique. (Nous rappellerons que par les réactions appropriées nous avons vainement cherché dans l'hypophyse les éléments hypertensifs, chromaffines, que contiennent les Surrénales.)

Dans ce cas, l'Hypophyse assez volumineuse (0,60) était le siège d'une sclérose en îlots, irradiant autour de vaisseaux à parois anormalement épaisses. Les cellules étaient peu modifiées plutôt acidophiles et sidérophiles. Il y avait très peu de colloïde.

Ce cas ne nous a donc fourni aucun enseignement particulier.

*
* *

Dans cinq cas de *Cancer* que nous avons pu examiner, les lésions dégénératives de l'hypophyse nous ont paru exceptionnelles. Au contraire le plus souvent l'activité glandulaire semblait renforcée. La charpente conjonctive ne présente pas de sclérose. Il n'y a pas de phénomènes vasculaires anormaux. Si la colloïde ne paraît pas plus abondante, cependant les cellules sont volumineuses, bien colorées. La graisse est en assez grande quantité. Il y a souvent dans le même corps protoplasmique des noyaux qui se dédoublent.

Cependant ces aspects histologiques ne sont pas assez éloquents dans nos cas pour que nous en tirions des conclusions; de plus nos observations compren-

nent des néoplasmes intéressant des organes trop différents.

C'est ainsi que nous avons examiné :

Un cancer du col utérin chez une femme de 50 ans;

Un cancer du corps de l'utérus chez une femme de 55 ans;

Un cancer du pancréas chez un homme de 43 ans;

Un cancer de l'estomac propagé au foie (avec hémorragie enkystée de la surrénale) chez un homme de 43 ans;

Une carcinose péritonéale avec cancer secondaire du foie (avec un noyau secondaire dans une surrénale) chez un malade de 46 ans, mort avec des phénomènes d'ictère grave.

CAS DIVERS

Nous avons précédemment parlé de l'Hypophyse chez les vieillards; un de ces cas concernait un vieil emphysémateux et l'autre un malade atteint de *Polyarthrite Déformante Chronique.*

Citons encore chez une femme âgée (la Salpêtrière, août 1904) morte brusquement à la suite d'une inondation ventriculaire foudroyante, une hypophyse qui nous a paru saine; et chez une femme jeune, 29 ans, (la Salpêtrière, avril 1905) morte par *Endocardite Infectieuse* avec ramollissement cérébral, une hypophyse qui (de même que la Thyroïde et les Surrénales), paraissait en état d'hyperfonctionnement.

PARALYSIE GÉNÉRALE

Nous avons pu étudier l'hypophyse dans trois cas de paralysie générale progressive :

I. Chez une femme de 48 ans (la Salpêtrière, octobre 1904)

l'hypophyse était volumineuse (0,64). Il n'y avait pas de sclérose intraglandulaire mais les parties périphériques, la capsule, étaient épaissies et présentaient des amas embryonnaires. Vaisseaux extrêmement dilatés et contenant avec de nombreux leucocytes des grosses boules de colloïde. Les cellules sont abondantes, tassées, bien colorées, les noyaux prolifèrent et se groupent en amas.

II. A l'autopsie d'une paralytique générale, 43 ans, morte le 19 juillet 1904 à la Salpêtrière, la glande paraissait volumineuse ; cependant les cellules ne semblaient pas modifiées, mais une abondante matière colloïde diffluente dilatait les capillaires sanguins au point de faire croire à des lymphatiques.

III. Dans notre troisième cas (homme, 45 ans) : dilatation des capillaires, aspect de secrétion active, amas embryonnaire dans la zone périphérique.

*
* *

MÉNINGITES

Dans les cinq cas de méningites où nous avons recherché quel était l'état de l'hypophyse, il s'agissait buatre fois de méningites *tuberculeuses* chez des sujets présentant une tuberculose plus ou moins avancée de l'appareil respiratoire.

— Homme, 42 ans. La Charité, septembre 1905. Méningites tuberculeuses.

Pas de sclérose. Pas de colloïde. Pas de lésions vasculaires. Nombreux amas de cyanophiles très volumineux et vacuolaires. En plusieurs points dégénérescence protoplasmique et kariolyse. Affinité acidophile de quelques noyaux. Pas de foyers lymphocytaires.

— Homme, 38 ans. Tuberculose pulmonaire aiguë avec granulations infiltrant les méninges.

Légère sclérose de l'hypophyse. Colloïde assez abondante entre les travées cellulaires notamment à la périphérie au voisinage de la méninge (capsule). Cellules pâles, se colorent mal.

—Femme, 54 ans. Clinique médicale Laennec, 3 juillet 1905. Tuberculose pulmonaire. Quelques granulations méningées.

Hypophyse : sclérose en îlots irréguliers. Vaisseaux dilatés et à parois épaissies. Cellules pas modifiées. Sécrétion colloïde normale.

—Homme, 26 ans. Granulie et méningite tuberculeuse de la base.

Une granulation tuberculeuse dans la *parathyroïde*.

La thyroïde (15,50) peu altérée au point de vue sécrétoire présente de nombreux amas cellulaires intervésiculaires (peut-être amas lymphocytaires).

L'hypophyse pèse 0 gr. 47 et présente par îlots une sclérose jeune, d'apparence hyaline par endroits. La méninge capsulaire sur la face supérieure de la glande montre des infiltrations leucocytaires en amas. Vaisseaux abondants dilatés. Peu de colloïde. Cellules pâles mal colorées. Amas de cyanophiles le long de quelques vaisseaux et au voisinage des infiltrations leucocytaires méningées. Dans les points les plus rapprochés de la méninge malade les cellules ont un protoplasma plus homogène et se colorent plus mal encore.

En résumé, en mettant à part la sclérose habituelle à la tuberculose, le parenchyme glandulaire paraît indifférent au processus méningé voisin; sa capsule lui constitue une barrière et l'absence de toute communication vasculaire avec les espaces méningés (nous l'avons vu en étudiant les dispositions anato-

miques normales) l'isole et la protège. Mais si la lésion méningée lèse sa capsule (infiltration leucocytaire) la glande s'altère et réagit, plus particulièrement par les cellules cyanophiles.

La réaction et l'altération glandulaires par une irritation directe, de contiguïté, peut laisser l'ensemble de la glande intact et n'affecter qu'un point limité, la région où se produit le voisinage morbide.

Ainsi, chez un homme de 32 ans, décédé à la Clinique médicale Laennec à la suite d'une méningite *non tuberculeuse* avec encéphalite suppurée cérébelleuse consécutive à une otite (26 octobre 1905) l'hypophyse était coiffée par une petite calotte de pus (méningite périhypophysaire). Il y avait une infiltration leucocytaire de la capsule avec lésions dégénératives des cellules glandulaires les plus proches, mais le reste de la glande présentait une activité normale, et même un peu accrue.

Nous ajouterons que chez ce malade la Thyroïde présentait une prolifération anormale de ses éléments cellulaires, que la Surrénale paraissait histologiquement avoir une activité accrue et que le Pancréas était le siège d'une sclérose jeune avec îlots de Langerhans volumineux. (Le malade avait depuis 10 ans une otite suppurée et son encéphalite évolua en trois semaines.)

— Nous rapprocherons de ce cas celui d'une femme (44 ans) chez laquelle à la suite d'une pneumonie double se développa une méningite suppurée à pneumocoques. L'hypophyse demeura néanmoins normale en ses divers éléments sauf en un point où sa capsule était altérée : on voyait là les cellules dégénérer, leurs protoplasmes se fusionner, les noyaux se fragmenter. La lésion était intense mais restait localisée à une zone limitée.

PÉRITONITES APRÈS L'ACCOUCHEMENT

Nous trouvons réunies ici les conditions les plus favorables pour obtenir une réaction intense de la glande. En effet aux modifications hyperplasiques qu'entraîne l'état puerpéral s'adjoint l'excitation de l'infection elle-même.

— Femme, 32 ans. Septicémie d'origine puerpérale, péritonite, mort neuf jours après l'accouchement à terme.

Les surrénales volumineuses pèsent (les deux ensembles) 19 gr. 08. La thyroïde congestionnée (12 gr. 9) est en hypersécrétion. Le pancréas est congestionné. (Les plexus choroïdes ne présentent aucune modification à l'examen histologique.)

La cavité abdominale est remplie de pus : l'intestin est rétracté.

L'hypophyse est volumineuse (1 gr. 07.) Pas de sclérose. Pas de congestion. Pigment dans le lobe postérieur. Il y a de la colloïde entre les cellules et dans les capillaires ; il y en a même dans une veinule à la surface du lobe postérieur. La fente épithéliale est dilatée par le produit de sécrétion ainsi que quelques vésicules. Les cellules semblent nombreuses, tassées. Elles présentent presque toutes des lésions très accentuées du protoplasma et des noyaux.

— Femme, 29 ans. Péritonite d'origine puerpérale, mort dix jours après l'accouchement.

Thyroïde légèrement sclérosée, peu active.

L'hypophyse est volumineuse et pâle ; pas de sclérose ni de congestion. Sécrétion très abondante sous forme de gouttes rouges, granuleuses entre les cellules et même dans les capillaires, et sous forme de colloïde pâle, bleuâtre, infiltrée dans les travées conjonctives. La fente épithéliale ainsi que de nombreuses vésicules sont distendues par les produits de sécrétion.

Les cellules nombreuses et serrées présentent des lésions protoplasmiques et nucléaires intenses. Beaucoup de vacuoles.

— Femme, 22 ans. Infection postpuerpérale. Péritonite séro-purulente, mort 10 jours après l'accouchement.

Thyroïde active proliférée. Hémorragie dans la surrénale gauche. L'hypophyse est volumineuse, congestionnée. La sécrétion est intense. Les capillaires sont bourrés de colloïde, surtout acidophile. Dilatation considérable des grosses vésicules du hile. Les cellules sont nombreuses (hyperplasie) et présentent des lésions très accentuées.

Il semble en résumé que la mort ait surpris la glande après une poussée sécrétoire intense et que les cellules aient été brusquement frappées de dégénérescence totale.

***

URÉMIE

Dans deux cas d'urémie nous avons vu une hypersécrétion analogue quoique moins intense et une tendance des cellules à se multiplier (sans lésions accentuées) :

Dans un cas il s'agissait d'une femme de 66 ans, urémique, morte brusquement.

Dans l'autre : un homme de 53 ans, ayant un kyste hydatique du foie et mort d'urémie comateuse.

INTOXICATIONS D'ORIGINE INTESTINALE

Si nous mettons à part un cas de *gastro-entérite* chez un enfant de trois mois (Crèche de la clinique médicale Laennec, mai 1905) et dans lequel l'hypophyse ne nous a montré que des lésions cellulaires au début (dégénérescence surtout périnucléaire), l'in-

toxication par les poisons intestinaux (microbiens ou autres) a réalisé dans les deux cas suivants des lésions et réactions de la glande qui furent des plus intenses parmi celles que nous avons eu l'occasion d'observer au cours des affections diverses.

— Femme 42 ans, étranglement herniaire, mort au bout d'une semaine avec péritonite; opération *in extremis* (Saint-Louis, novembre 1905).

L'hypophyse est volumineuse et congestionnée. Pas de sclérose. Vaisseaux abondants et dilatés. La sécrétion est exagérée : les capillaires sont entourés par un exsudat qui infiltre la trame connective : on pourrait croire à l'existence de lymphatiques. Il y a des grosses gouttes de colloïde dans les vaisseaux. Dans la région du hile on voit des vésicules énormes, distendues par une colloïde mêlée d'exsudats séro-albumineux et où nagent des débris cellulaires (exfoliation de la paroi). Tout à côté on voit le processus de désintégration altérer progressivement les acini cellulaires, jusqu'à liquéfaction totale; et la matière diffluente ainsi formée se fusionne parfois avec une grosse vésicule ou crée sur place une vésicule par distension excentrique.

C'est ainsi que s'accentue par le double effet de l'hypersécrétion et de l'histolyse la formation de nouvelles vésicules, ce qui contribue à accentuer la ressemblance de la glande avec la thyroïde.

En dehors de ces aspects, les cellules paraissent abondantes et serrées en travées. Elles sont encore très colorées et différenciées, mais à un fort grossissement elles présentent des lésions nucléaires et protoplasmiques intenses.

— Dans un cas d'occlusion intestinale (femme 55 ans, Saint-Louis, 3 décembre 1905) où la mort survint avec péritonite au huitième jour, les lésions cellulaires de l'hypophyse et

son hyperfonctionnement paraissaient analogues quoique peut-être moins intenses; mais au contraire il y avait plus de colloïde dans les capillaires et dans le réseau conjonctif intertrabéculaire.

Dans ce cas nous avons trouvé la *Thyroïde* extraordinairement modifiée : la prolifération cellulaire remplit les vésicules ; la colloïde s'épanche en larges flaques irrégulières; les vaisseaux sont très dilatés.

INFECTION. INTOXICATION. PROLIFÉRATION NÉOPLASIQUE DE L'HYPOPHYSE

De l'hyperplasie réactionnelle consécutive à l'irritation des épithéliums, on passe aisément à l'adonome. La prolifération intense du cancer n'est au point de vue histologique pur qu'une hyperplasie qui se poursuit au delà de certaines limites.

Quand un organe a présenté sous l'influence d'un état morbide un accroissement de l'activité et du nombre de ses unités fonctionnelles, ce processus réactionnel peut survivre à l'irritation et l'hyperplasie ainsi amorcée évoluer pour son propre compte.

Pour l'hypophyse dont on a invoqué l'hypertrophie adénomateuse comme cause de l'Acromégalie, il y a un intérêt tout particulier à suivre la transformation épithéliale depuis l'hyperplasie par irritation toxique ou infectieuse jusqu'au début de la néoplasie (1).

Au cours des états morbides que nous venons

(1) Au cours de l'étude des cas d'acromégalie on remarque souvent que les malades ont antérieurement été atteints d'une infection ou d'une intoxication générale.

d'étudier nous avons plusieurs fois noté l'hyperplasie de l'organe, sous l'influence d'une infection ou d'une intoxication générale.

Le cas, dont nous avons jusqu'ici réservé l'étude, nous a montré chez un malade qui avait pendant longtemps subi des intoxications et des infections diverses, une modification plus avancée que l'hyperplasie réactionnelle : une prolifération néoplasique au début. Le malade est mort sans présenter aucun symptôme d'acromégalie.

Homme de 34 ans atteint de Syphilis cérébro-spinale grave. Antécédents éthyliques. Soigné pendant deux ans par traitement mercuriel intense. Mort rapide dans le coma sans hyperthermie. (Juillet 1904, la Salpêtrière, salle Pruss.)

A l'autopsie on trouve une pyélo-néphrite double avec distention des bassinets et des calices. Prostate volumineuse. Les reins sont gros et farcis de petits nodules suppurés. A l'examen histologique les portions médullaires et corticales des reins présentent des amas leucocytaires nombreux.

Les glomérules sont par endroits transformés en une substance amorphe. L'épithélium des tubes est abrasé par place.

Foie volumineux et gras ; périhépatite ; par îlots travées scléreuses contenant des amas embryonnaires ; infiltration leucocytaire sous la capsule. Artères à parois épaissies.

Pancréas : peu de modification des cellules sécrétrices, mais *îlots de Langerhans* très volumineux et nombreux.

Les surrénales ne présentent pas d'aspect histologique de suractivité ; congestion, amas leucocytaires sous la surface.

La thyroïde (19 grammes) ne présente pas une activité particulière, elle est légèrement scléreuse

L'Hypophyse pèse 0,63 centigrammes. Aspect macroscopique normal.

Sur coupes histologiques en séries la charpente conjonctive ne paraît pas présenter d'épaississement scléreux ; en certains points dans le centre de la glande ses travées sont légèrement gonflées comme hyalines et les noyaux sont abondants.

Les parties périphériques, la capsule, ne présentent rien à signaler.

La colloïde est abondante ; les vésicules sont volumineuses et distendues mais pas d'une façon excessive. La colloïde est sur tout cyanophile. On en retrouve entre les acini cellulaires, en flaques et infiltrée entre les cellules.

Dès le premier examen, on est surpris de l'intense coloration des cellules glandulaires (Eosinophiles et Cyanophiles), leur tassement, leur prolifération, et surtout l'envahissement du lobe postérieur dans la moitié de sa surface adjacente au lobe glandulaire par des cellules cyanophiles en travées contournées et ramifiées :

Dans le lobe glandulaire déjà on remarque le groupement en boyaux pleins de cellules qui se colorent intensément par les colorants basiques et qui paraissent en état de prolifération évidente. Ce sont les mêmes éléments qui envahissent le lobe postérieur : on note par en droits entre ces travées proliférantes des masses amorphes d'une matière pâle légèrement basophile plus pâle que la colloïde.

Les cellules Eosinophiles sont volumineuses, granuleuses ; ce sont les gros éosinophiles, mûrs, de la glande normale : leurs dimensions sont accrues ; elles paraissent beaucoup plus nombreuses que normalement.

On ne voit pas de chromophobes ; çà et là quelques rares amas de noyaux.

Les Cyanophiles, dans le lobe antérieur, ne s'écartent guère du type normal que par leur volume plus considérable, l'opacité plus grande de leur protoplasma, leur aspect nombreux, serré ; ils sont foncés, granuleux et leur noyaux se colorent en violet sombre.

Les éléments basophiles des travées proliférantes du lobe postérieur sont un peu différents. Le corps protoplasmique est moins volumineux, il ne présente pas de vacuoles ; les noyaux sont intensément colorés. En aucun point nous n'avons vu de figure de kariocynèse, mais seulement çà et là quelques cellules contenant deux noyaux séparés ou un noyau en train de se séparer en deux parties par un simple processus de bourgeonnement et d'étirement.

Dans son ensemble cette hypophyse ne montrait pas une très grande quantité de produits de sécrétion décelables dans le corps de la glande par l'examen histologique. Mais l'hyperplasie dépassait de beaucoup en intensité les aspects analogues que nous avons précédemment envisagés. Cependant la prolifération cellulaire qui, dans l'envahissement du lobe postérieur avait un aspect infectant, malin, se relie ici à l'hyperplasie cellulaire dont elle n'est qu'un degré de plus.

Nous insisterons sur ce fait, que la multiplication cellulaire qui dans le lobe antérieur affecte également les divers éléments (acidophiles et basophiles) est, pour les travées envahissantes du lobe postérieur, uniquement constituée par les *cyanophiles*.

RÉSUMÉ

Considérations sur les Modifications observées

Les modifications que nous avons observées dans ces divers cas portent sur les différentes parties de la glande.

Les parties enveloppantes (capsule) ne sont altérées que dans certains cas de méningite.

Le stroma conjonctif n'est considérablement modifié que dans la tuberculose où il fournit les éléments d'une sclérose le plus souvent parcellaire; on y voit de nombreux noyaux.

Les vaisseaux sont parfois (au cours de la tuberculose et chez les sujets âgés) atteints de quelques lésions (épaississement de leurs parois, périvascularite); plus fréquente est la congestion du parenchyme glandulaire. Les petits vaisseaux présentent parfois une dilatation telle que l'organe a l'air spongieux, caverneux. Les effractions capillaires par lesquelles les hématies viennent en contact avec les cellules glandulaires sont fréquentes. Le lobe postérieur lui-même dans quelques cas présentait des capillaires dilatés.

Rokitanski (cité par Caselli) aurait rencontré des foyers d'apoplexie glandulaire et selon lui l'hyperhémie est toujours associée à la congestion des méninges. Nous n'avons jamais pu faire une remarque analogue. Le même auteur parle aussi d'« abcès de l'hypophyse; » nous n'avons jamais rien vu de semblable. Nous avons simplement observé une

dégénérescence en masse des cellules au voisinage des foyers méningés (méningite périhypophysaire).

Jamais nous n'avons remarqué cette atrophie générale de la glande que Caselli attribue en propre à l'hypophyse des vieillards. Pour chercher à se rendre compte de la valeur fonctionnelle de l'organe il est plus important de considérer l'état des cellules et la répartition de la colloïde dans la glande.

Les cellules nous ont paru tantôt pâles, difficiles à colorer peu diffrenciées dans leurs diverses variétés, parfois même diminuées de volume ; tantôt au contraire elles étaient volumineuses, serrées, abondantes, granuleuses. Ces divers états nous paraissent répondre à une plus ou moins grande activité.

Les lésions cellulaires intéressaient le plus souvent le protoplasma. Parfois le noyau prenait part à l'altération. C'est ainsi que nous avons noté la tuméfaction du protoplasma, sa vacuolisation excessive, l'histolyse totale de la cellule ; dans d'autres cas une condensation avec aspect homogène.

Les noyaux souvent contractés, foncés, en pycnose, nous ont paru, plus souvent encore, gonflées, vésiculeux, parfois géants. Nous avons signalé la perversion tinctoriale de certains noyaux qui tendaient à se colorer par les colorants acides.

Nous avons remarqué aussi l'abondance d'amas de noyaux et la présence dans une même cellule d'un double noyau. Ces aspects nous ont paru correspondre à une prolifération cellulaire.

Dans les infections rapides et intenses les noyaux présentaient souvent une fragmentation de leur réseau chromatinien (kariolyse).

Les variations dans la quantité de produits de sécrétion (colloïde) apparents sur les coupes demandent à être interprétées différemment selon l'aspect et la situation de cette colloïde :

La réplétion isolée des *vésicules* du hile ou de la fente épithéliale par une colloïde pâle, bleuâtre ou rose, foncée mais épaisse et d'aspect dur et homogène n'est pas un signe de sécrétion active ou récente (Colloïde stagnante). Au contraire l'existence *entre les cellules* et dans les mailles conjonctives, et surtout dans les capillaires de la glande d'une colloïde abondante est en faveur d'une hypersécrétion glandulaire.

Nous signalerons encore dans les cas où la glande a été le siège d'une réaction vive l'existence de *débris cellulaires* granuleux soit entre les cellules soit dans les vésicules, soit même dans les capillaires.

***

En somme l'hypophyse présente à la suite de diverses maladies des modifications notables ; elle réagit ou s'altère. Ces changements ne sont pourtant pas constants ; des processus pathologiques fort graves pour le reste de l'organisme peuvent laisser l'hypophyse à peu près intacte. Les infections très aiguës ne provoquent que des lésions cellulaires légères. Un de nos cas de tétanos faisait exception ; est-ce à

cause des injections de sérum antitétanique à haute dose que le malade avait reçues ? L'hypophyse nous a paru particulièrement atteinte dans la tuberculose ; mais les lésions cellulaires y sont relativement peu considérables, mais il s'y développait presque toujours une sclérose très accentuée.

A la suite des infections lentes des intoxications prolongées (Otite chronique, Urémie, Syphilis avec Paralysie Générale) et dans les cas de Péritonites et d'Intoxications par les Poisons Intestinaux (étranglement herniaire, Occlusion intestinale) les hypophyses que nous avons examinées présentaient des réactions marquées.

L'aspect histologique de l'hyperactivité glandulaire que nous avons pu étudier dans quelques-uns de ces cas apparaît comme l'exagération des phénomènes habituels du fonctionnement hypophysaire et a confirmé ce que nous avait appris l'étude de la glande normale. Nous y avons vu, notamment, les formations vésiculaires prendre part à la sécrétion et se distendre sous l'accumulation des produits formées ; en certains points l'analogie de l'hypophyse avec la thyroïde s'accentue encore, surtout dans les cas où l'hypersécrétion et la fonte des acini transforment ceux-ci en autant de vésicules nouvelles.

Pour vérifier ces conclusions, nous avons entrepris diverses recherches expérimentales sur l'animal.

EFFET DES INTOXICATIONS ET INFECTIONS EXPÉRIMENTALES SUR L'HYPOPHYSE

En étudiant l'hypophyse de mouton éthyroïdé (voir plus haut) nous avons trouvé quelques altérations cellulaires ; la suppression de la fonction antitoxique de la thyroïde semble en être la cause.

Nous avons de plus cherché à provoquer des lésions de l'hypophyse, chez l'animal.

Nous fondant sur le résultat des expériences de MM. Roger et Garnier qui par injections de toxine diphtérique au lapin provoquèrent des lésions destructives intenses (nécrose cellulaire) dans la thyroïde, nous avons par le même procédé cherché à reproduire les lésions cellulaires que nous avons constatées dans l'hypophyse de l'homme.

En raison de la structure de son hypophyse, analogue à celle de l'homme nous avons choisi le mouton. Expérience :

Un jeune bélier de 18 mois pesant environ 40 kilogrammes reçoit le 12 décembre sous la peau du flanc 4 centimètres cubes de toxine diphtérique pure.

Les jours suivants on note un peu d'œdeme au point de l'injection.

Le 18 décembre l'animal est très amaigri ; il a du jectage nasal.

Le 21 décembre nouvelle injection de 5 centimètres cubes de la même toxine ; pas d'œdème au point d'injection. L'amaigrissement continue et l'animal meurt le 26 décembre.

A l'autopsie l'hypophyse pèse 0,46. La thyroïde 1,80. La rate 65 grammes ; elle est diffluente. Foie 700 grammes. Reins mous pesant les deux ensemble 150 grammes. Les Surrénales ont un aspect normal.

Examen histologique.

Thyroïde. — La plupart des vésicules ont un aspect anormal ; la paroi est interrompue par place ; la forme est irrégulière. Dans les amas de cellules que l'on voit entre les vésicules, certains éléments sont normaux, d'autres au contraire paraissent en voie de nécrose ; le protoplasma perd ses limites ; les noyaux sont étalés, vésiculeux, en certains points ils sont homogènes ; ils sont fréquemment rompus, en kariolyse. Les cellules se colorent mal. Il n'y a pas d'amas embryonnaires. Il n'y a que peu de colloïde ; pas de colloïde épanchée entre les vésicules. Pas de lésions vasculaires. Pas de lésions du tissu conjonctif.

L'hypophyse. — Absence de colloïde. Les lésions sont cellulaires :

L'aspect normal des cellules est rarement conservé. Le protoplasma se colore mal. La plupart des cellules paraissent frisionner les unes avec les autres en masses dans lesquels on remarque des noyaux volumineux munis d'un gros nucléole. Quelques noyaux sont condensés, en pycnose ; plus fréquente est la kariolyse du noyau. On ne trouve pas d'amas lymphocytaires. Il n'y a pas de modifications du tissu interstitiel.

En résumé : lésions cellulaires intenses et diffuses.

Arrêt par sidération ou par épuisement de sécrétions (colloïde.)

Lésions comparables à celles que nous avons observées chez l'homme notamment dans les cas de variole hémorragique.

Des recherches analogues aux nôtres, sur l'état de l'hypophyse à la suite de diverses intoxications expérimentales chez l'animal, ont été faites par Guerrini.

Cet auteur, dans une série d'expériences fort bien conduites, a vu l'hypophyse réagir aux infections et, parallèlement, son activité sécrétoire augmenter. Selon lui, le moment de la sécrétion la plus intense correspond aux derniers instants qui précèdent la mort. Mais si on poursuit l'intoxication jusqu'à la mort, l'examen histologique montre l'épuisement de la glande.

Dans le jeune expérimental la sécrétion augmente puis elle diminue et cesse avant la mort.

Dans les intoxications chroniques, dans les auto-intoxications lentes (par ligature de l'uretère, par stricture de l'intestin...) Guerrini a constaté non seulement un hyperfonctionnement glandulaire mais une hyperplasie cellulaire.

Il en conclut que les intoxications commencent par stimuler la fonction de l'hypophyse ; si elles se prolongent, la glande s'hyperplasie. C'est là, pour lui, la preuve évidente que l'hypophyse est avant tout un organe à fonction antitoxique (à son tour Gemelli a insisté sur cette fonction).

Les faits expérimentaux s'accordent donc bien avec

les observations de pathologie humaine pour montrer la fréquence des réactions de l'hypophyse à la suite des infections et intoxications et la façon dont cet organe réagit.

LES RELATIONS DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES ENTRE ELLES

Au cours de notre étude sur l'hypophyse, glande à sécrétion interne, nous avons à tout propos parlé des organes similaires : thyroïde, surrénales, glandes génitales, pancréas... Nous les avons comparés au point de vue anatomique et physiologique, et nous avons toujours dans les faits pathologiques observés, examiné l'état de chacun de ces organes et tâché d'apprécier si les modifications qu'ils présentaient devaient être considérées comme conséquence des altérations hypophysaires, ou, tout au contraire, s'il convenait de leur accorder une part dans la production des troubles morbides.

Les nombreuses analogies qu'ont entre eux ces divers organes nécessitent ces examens simultanés.

C'est ainsi notamment que l'hypophyse et la thyroïde se ressemblent par leur structure et par leur mode de réactions aux irritations morbides. On peut de même mettre en parallèle toutes les glandes à sécrétion interne ; on trouvera toujours entre elles des points de contact plus ou moins nombreux ; nous les avons recherchés avec soin et souvent trouvés.

Rappelons notamment dans l'acromégalie les modifications importantes de la plupart des glandes à sécrétion interne (thyroïde, thymus, surrénale, glandes génitales...) : nous les avons citées plus haut.

Chacun de ces organes a pu tour à tour, selon la fantaisie des auteurs divers, être considéré comme le siège de la lésion originelle de la maladie. Il en est de même, pour la plupart des grands syndromes dystrophiques (gigantisme, infantilisme, myxœdème...) pour un grand nombre d'affections nerveuses, et pour quelques affections cutanées.

La tendance actuelle des observateurs est de rechercher cette simultanéité des modifications glandulaires et de trouver des traits d'union qui les unissent (1).

De même, en dehors de l'hypophyse, on constate souvent que les glandes à sécrétion interne ont entre elles de nombreux points de contact. Prenons-en comme exemple la coexistence de la maladie de Basedow avec l'hypertrophie thymique ou avec la maladie

(1) Citons par exemple l'étude publiée récemment par MM. J. Bullet et Laignel-Lavastine, d'un cas d'acromégalie avec lésions hyperplasiques du corps pituitaire, du corps thyroïde, et des surrénales; de même les deux observations d'acromégalie avec signes d'hyperfonctionnement de la thyroïde et des surrénales rapportées par H. Claude; — l'observation de Ranny et Grukler.

C. Hueter a rapporté un cas du tuberculose locale et de l'hypophyse, avec hypertrophie surrénale chez une noire. Dans la tuberculose des Surrénals Oppenheim et Lœper ont trouvé deux fois l'hypophyse très augmentée de volume.

Marenghi et après lui Golgi (cités par Raffaele Pirrone) auraient noté un « effort de suppléance de l'hypophyse » à la suite de l'ablation expérimentale des

Nous-même dans quelques cas de maladie d'Addisson avons constaté une légère hyperplasie de l'hypophyse.

d'Addison (Boinet, Burton). Nous-mêmes avons observé avec Laignel-Lavastine un cas de maladie de Basedow avec pigmentation cutanée, glycosurie alimentaire et troubles menstruels, où les diverses glandes à sécrétion interne paraissaient également intéressées. Sur le terrain clinique et expérimental on a de même signalé des corrélations entre l'ovaire et les surrénales (Cesa-Bianchi), entre les Surrénales et la thyroïde, entre l'ovaire et la thyroïde (Pachon et Joldstein...

On a vu survenir une hypertrophie du corps thyroïde après ablation expérimentale des surrénales (Boinet). Vigouroux rapporte que Bronner de Lyon a signalé l'influence des affections du foie sur le développement des troubles nerveux dépendant du corps thyroïde, et il cite encore les expériences de Hurthle qui par la ligature de la veine porte a pu déterminer des symptômes basedowiens.

***

La fréquence des altérations simultanées des glandes à sécrétion interne, leur accord fonctionnel ont déterminé quelques observateurs à les considérer non plus seulement comme des organes ayant des fonctions analogues, mais comme les différentes parties d'un vaste système, parties topographiquement distantes les unes des autres, mais fonctionnellement groupées et s'aidant mutuellement en cas de lésion de l'une d'elles grâce à une véritable faculté de suppléance.

Pas d'oligarchie dans le système organique, disent-ils ; le régime du mutuel appui est seul appliqué. L'une vient-elle à déchoir, une autre, ou toutes les autres supplé par une suractivité fonctionnelle passagère ou par une hypertrophie vicariante, à l'insuffisance de leur corollaire. Les expressions les plus diverses sont appelées à caractériser cette association « synergie, groupement, solidarité, réciprocité, union, connexion, corrélation, fonctions couplées, cojuguées, associées. » Pineless va jusqu'à considérer l'acromégalie, le diabète... comme des maladies de « toutes » les glandes à sécrétion internes. Sajous groupe l'hypophyse, la Thyroïde, les Surrénales, en un seul système, relié par le grand sympathique.

C'est aller trop loin. La théorie de la *Synergie des glandes à sécrétion interne* et de leur *mutuel appui* ne nous paraît pas encore fondée sur des arguments suffisamment probants. Jusqu'à plus ample informé nous nous refusons à l'accepter.

Elle ne repose en effet que sur des constations anatomo-cliniques et expérimentales isolées. Nous-même avons recherché et constaté ces faits ; nous nous sommes à dessein étendu, sur la simultanéité des modifications de l'hypophyse et des organes analogues. Nous n'y trouvons cependant pas encore des éléments suffisants pour en faire une loi.

L'interprétation exacte des faits nous paraît ici très difficile ; des facteurs multiples interviennent

dont on a trop aisément fait table rase. Les conclusions qu'on a posées sont, pour le moins, prématurées ; elles ne valent encore que ce que valent les hypothèses les plus risquées.

De ce que, par exemple, chez un sujet atteint d'une lésion de l'hypophyse, la Surrénale présente des signes histologiques d'hyperactivité est-on en droit de conclure immédiatement à une suppléance de l'une par l'autre ? On oublie que la destruction expérimentale ou pathologique d'une de ces glandes, entraîne toujours du seul fait de sa suppression même une intoxication particulière de l'organisme, et que cette intoxication peut provoquer à son tour de la part des autres glandes une réaction aboutissant à l'hyperplasie. De quel droit en conclut-on à l'exercice d'une fonction vicariante spécifique, prévue par l'organisme ?

D'autre part dans les processus infectieux destructeurs d'une glande (tuberculose des Surrénales, par exemple) ne faut-il pas en dehors de la lésion locale faire la part de l'intoxication générale qui peut à distance provoquer des irritations et des réactions sur les organes les plus divers.

Nous sommes les premiers à reconnaître la richesse des connexions des glandes à sécrétion interne avec le système circulatoire; elles sont de deux ordres : arrivée des matériaux à élaborer, départ des produits glandulaires par excrétion entre vasculaire directe (apport et émission).

Ainsi, grâce à leur abondante vascularisation elles sont éminemment sensibles aux variations du milieu qui les baigne et dans lequel elles excrètent directement leurs produits. Une double voie (voie nerveuse réflexe, voie humorale plus directe) les avertit toutes des modifications que peuvent subir l'une d'elles. On conçoit qu'il y ait ainsi entre elles des *connexions* nombreuses. Mais rien ne prouve les *réactions* de suppléance si souvent invoquées. Nous avons constaté les premières; les secondes nous paraissent problématiques.

Les connexions des glandes à sécrétion interne entre elles expliquent donc aisément qu'au cours d'une maladie qui a débuté par l'une d'elles on trouve dans les autres certaine modification; celles-ci sont parfois si intenses qu'elles rendent très difficile la localisation exclusive du processus morbide initial. Aussi, chaque glande à sécrétion interne a-t-elle été tour à tour, par des auteurs différents, considérée comme la première et la principale en jeu dans la production des syndromes liés à la lésion de ces organes (Diabète, maladie de Basedow, infantilisme...) C'est un moyen facile de créer une théorie pathogène et d'y attacher son nom (théorie thyroïdienne, théorie surrénale, théorie hépatique...).

Mais si on ne veut avancer, vers la notion exacte des choses, qu'avec les constatations positives formelles et à la lumière des preuves expérimentales il faut, en matière de glandes à sécrétion interne, se

défier des théories hâtives et exclusives et, considérant la multiplicité des organes atteints, réserver à chacun une part de responsabilité dans la genèse des troubles morbides. La notion de leurs connexions nombreuses nous impose cette réserve.

CONCLUSIONS

L'hypophyse est composée de deux parties : un lobe postérieur conjonctivo-névrogique, qui semble fonctionnellement inactif; un lobe antérieur plus grand, formé de cellules glandulaires actives.

Par l'énorme développement de son réseau vasculaire, par le contact intime des cellules sécrétantes et du capillaire, par le passage direct, dans le sang, du produit élaboré... l'hypophyse réalise un type accompli de glandes à sécrétion interne.

La grande variété de ses formes cellulaires correspond à des stades différents (mais cependant coexistants) de l'activité glandulaire d'un même élément.

L'hypophyse sécrète des produits divers (colloïdes, graisses...). La colloïde sécrétée se retrouve dans des vésicules analogues à celle de la thyroïde mais peu nombreuses, entre les cellules et dans la lumière des capillaires.

L'hypophyse du mouton a de grandes analogies avec celle de l'homme.

Nous nous sommes convaincus que l'ablation expé-

rimentale de la glande donne toujours des résultats inexacts et discutables en raison des lésions graves produites par l'acte opératoire sur les parties voisines.

Les extraits hypophysaires injectés au lapin modifient la pression artérielle et le rythme cardiaque. Ils sont toxiques.

L'excitation expérimentale (par exemple, par la pilocarpine) donne, à l'hypophyse du lapin, l'aspect histologique d'une activité glandulaire très accrue.

Les connexions qui relient entre elles les glandes à sécrétion interne (hypophyse, thymus, thyroïde, parathyroïde, surrénale, îlots de Langerhans, glandes génitales, foie...) rend très difficile la détermination exacte de leurs fonctions; il y a des analogies très marquées entre l'hypophyse et la thyroïde (structure, sécrétion, réactions semblables aux mêmes irritations...)

L'hypophyse est plus active pendant la gestation. Ayant examiné comparativement la glande hypophysaire chez l'enfant, l'adulte et le vieillard, nous avons étudié son état à la suite de maladies diverses.

Elle s'est montrée très sensible à certaines infections et intoxications. Nous avons noté ainsi des modifications et des lésions diverses : dans les infections aiguës (Variole) il y a souvent d'emblée des lésions cellulaires graves ;

Dans les affections plus lentes et prolongées, la

glande, au contraire, peut réagir; elle sécrète plus intensement et peut même s'hyperplasier.

Certaines infections ou intoxications ont une action particulière. C'est ainsi que dans la tuberculose il se développe une sclérose marquée ; nous y avons, de plus souvent remarqué des amas lymphocytaires et des foyers de nécrose sans tubercule.

Les poisons intestinaux dans deux cas (occlusion et étranglement) ont provoqué une hyperactivité sécrétoire considérable.

Nous avons poursuivi cette étude dans quelques maladies nerveuses, dans le diabète, la maladie d'Addisón...

Chez un homme, sur lequel avaient agi pendant longtemps des infections et intoxications lentes nous avons observé une hyperplasie épithéliale manifeste et même en certains points une prolifération néoplasique au début.

Nous avons cherché chez le chien et le mouton à reproduire expérimentalement ces lésions.

Ayant dans la plupart de nos cas examiné également les autres glandes analogues (thyroïde, parathyroïde, surrénales...) Nous avons souvent dans la thyroïde noté des modifications comparables à celles de l'hypophyse, mais, pour les autres grandes, nos résultats ont été trop variés pour permettre une déduction quelconque.

On a voulu établir entre les diverses glandes à Sécrétion Interne des lois de synergie et de sup-

pléance réciproque. S'il existe entre les glandes à Sécrétion Interne des connexions nombreuses, en aucune façon cependant les faits cliniques et expérimentaux n'autorisent à considérer que leurs relations sont régies par des lois de « synergie et de suppléance réciproque. »

Vu et approuvé :
Le Président de Thèse,
LANDOUZY.

Vu :
Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

PRINCIPALES PUBLICATIONS CONSULTÉES

Alaize. — Fonction interne de l'ovaire. *Thèse*, Paris, 1906.

Alamartine. — La sécrétion interne du testicule. *Rev. gén.* In *Gaz. des Hôp.*, 1er déc. 1906.

Alezais. — In *Soc. de Biol.*, 23 avril 1898.

Alquier. — Parathyroïdes et convulsions. *Rev. gén.* In *Gaz. des Hôp.*, 10 nov. 1906.

Ancel et Bouin. — In *Soc. de Biol.*, 1903, 1904, 1905.

Babinski. — In *Rev. neurol.*, 1900, p. 531.

G. Ballet et Laignel-Lavastine. — In *Nouv. iconogr. de la Salpêtr.*, nº 2, 1901.

Beck. — In *Zeitschrift für Heilkunde*, 1882, IV.

Beclère. — In *Presse médicale*, 9 déc. 1903.

Benda. — In *Berlin. Klin. Woch.*, XXXVII, 52. 1900, et *Neur. Centralblatt*, 1901, p. 140, et 1902, p. 223.

L. Bernard et Bigart. — In *Soc. de Biol.*, 10 nov. 1906.

Berkley. — In *Johns Hopsk. Hosp. Rep.*, 1894.

Claude Bernard. — *Leç. de Pathol. expériment.*, 1871.

Bindo de Vecchi et Bolognesi. — In *Soc. Médico Chirurgica di Bologna.*

Boinet. — In *Rev. de Méd.*, 1899.

Boyce et Beadler. — *Pathologie de l'Hypophyse.* In *Journ. of Pathol. and Bacter.*, vol. I, 1893, p. 360.

E. Breitner. — *Zur Casuistik der Hypophysen Tumoren.* In *Virch. Archiv.*, 1893.

Brissaud et Meige. — In *Journ. de Méd. et Chir. pratiq.*, 25 janvier 1895.

Brown-Sequard. — In *Ac. des Sciences* et *Archives de Phys. normale et pathol.* de 1889 à 1893.

Cagnetto. — In *Riv. Sper. di Frenatria*, 30 sept. 1904.

Arnoldo Caselli. — *Physiopathologie de l'Hypophyse*, 1900, Reggio.

Giovanni Castiglione. — In *Gaz. med. Stal.*, 23 mars 1905.

Caton. — In *British medical Journ.*, 1893, p. 1421.

Charpy. — In *Traité d'Anatomie* de P. Poirier.

Chauffard et Ravant. — In *Soc. méd. des Hôpit.*, 23 mars 1900.

Cestan et Halberstadt. — In *Rev. neurol.*, 1903, p. 1180.

H. Claude. — *Soc. de Biologie*, 28 oct. 1905.

Cleghorn. — In *Amer. Journ. of Phys.*, 1899.

Collina. — In *Riv. Sper. di Fren.* 1898, in *Arch. ital. de Biol.*, 1899, pp. 1-20, et in *Riv. di Pathol. Nervoza mentale*, 1903, nº 6.

Louis Comte. — *Thèse Lauzanne a Sèna*, chez Fisher, 1898.

Coronedi. — In *Archiv. di Fisiol.* Nov. 1904.

Cunningham. — *Journ. of comparativ. Med. and Veterin. Archiv.*, July, 1897.

Curatullo et Farulli. — In *Archiv. ital. de Biol.*, 1905.

De Cyon. — In *Ac. des Scienc.*, 25 avril 1898, in *Semaine méd.*, 1898, p. 203 m., *Rev. gén. des Sc.*, 1901, p. 831.

De Cyon. — In *Arch. f. die Gesammelte Physiol.*, 1900.

— *Die Verrichtung der Hypophyse*, Borm. 1898, et in *Archiv. f. Phys.*, Bd. 71.

Dallemagne. — In *Arch. de Med. expérim.*, 1895, t. VII.

Dastre. — In *Soc. de Biol.*, 9 janvier 1892.

M. Duval. — *Traité d'histologie.*

Edsall et Miller. — In *Labor.* William Popper, Philadelphie, 1903.

Eiselberg. — In *Archiv. für Chir. de Langenbeck*, t. XLIX.

Gaetano Fichera. — In *Policlinio*, pp. 250-270 et 299-312, juin et juillet 1905.

Finzi. — *Centralblatt f. innere medic.*, 1897, n° 51.

Frederick. — In *Rev. génér. des Sc.*, 1901, p. 802.

Friedmann. — In *Berlin. Klin. Woch.*, 1902, 12 mai.

P. Funiwall. — In *Soc. de Pathol. de Londres*, 2 nov. 1897.

Gaglio. — In *Riforma medica*, juin 1900.

M. Garnier. — *Thèse*, Paris, 1899, et *Presse médicale*, déc. 1906.

Garnier et P. Thaon. — In *Journ. de Pathol. et Physiol. gén.*, mars 1906.

Garnier et P. Thaon. — In *Congrès de la Tuberculose*, octobre 1905.

Gatta. — In *Gazetta degli Ospedali*, 1896, n° 146.

Gaussel. — In *Nouv. iconogr. de la Salp.*, juillet-août 1906.

A. Gautier. — In *Ac. de méd.*, 5 déc. 1900.

Agostino Gemelli. — In *Archiv. di Fisiologia*, nov. 1905, p. 108.

Gentes. — In *Réunion biol. de Bordeaux*, 1er déc. 1903 et 7 déc. 1904.

A.-J. Giordani. — *Le diag. des Tum. de l'Hypophyse*, *Thèse*, Paris, 1906.

Giordano. — In *Compendio di Chirurg. operativa. ital.* Fornio, 1898.

Gley. — In *Soc. de Biol.*, 12 déc. 1891, et années 1896, 1898.

Gomes. — *Thèse*, Paris, 1898.

Guerrini. — In *Archiv. ital. di Biol.*, vol. XLIII, 10 mai 1905, in *Riv. di pathol. nervosa mentale*, nov. 1904, pp. 513 à 530.

Hansemann. — In *Berlin. Klin. Woch.*, 1897, p. 417.

Haskoveck. — In *Revue de méd.*, 1893.

Horsley. — In *Brit. med. Journ.*, 1885.

Howell. — In *The Journ. of experiment. med.*, 1898, t. III.

C. Hueter. — *Anal. in Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 15 janvier 1906, p. 184.

Joffroy. — In *Progrès médical*, 26 févr. 1898.

Josserand. — In *Soc. méd. des Hôpit. de Lyon*, 1903.

J.-J. Kanscrovitch. — *Rousski Vratch*, 1904, n° 34, p. 1153.

Klippel et Vigouroux. — In *Presse médicale*, 21 mars 1903.

Kupfer. — In *Sitzungsb. d. Gesell. für Morph. und Physiol.* Munich, 1894.

Labadie-Lagrave et Deguy. — In *Arch. gén. de méd.*, février 1896.

Lafond. — *Sclérodermie et hypophyse. Thèse*, Lyon, 1902.

Laignel-Lavastine et P. Thaon. — In *Soc. de Neurologie*, nov. 1905.

Lancereaux. — *Les glandes vasculaires sanguines.* In *Semaine médicale*, 1902.

P.-E. Launois. — *La glande hypophysaire de l'homme*, 1904.

P.-E. Launois et P. Roy. — *Les Géants*, 1904.

P.-E. Launois et P. Mulon. — In *Comptes rendus de l'Association des Anatomistes*, V^e^ session, Liège, 1903, et *Soc. de Biol.*, 1903, p. 448.

P.-E. Launois, Loeper et Esmonet. — In *Soc. de Biol.*, mars 1904.

Launoy. — *Technique histologique*, 1904.

J.-D. Lewis. — In *Bulletin of the John Hopkins Hosp.*, vol. XVI, pp. 157-165, mai 1905.

Livon. — In *Soc. de Biol.*, 1898, p. 98, et 1899, p. 176.

Loeb. — In *Centrablatt für innere medizin*, 1898, n° 35.

M. Loeper. — In *Archiv. de méd. expérim.*, juillet, 1904.

Lorand. — In *Presse médicale*, 19 sept. 1903, p. 664.

Lothringer. — In *Arch. f. Mikrosk. anat.*, 1886, p. 257.

Lomonaco et Van Rinbeck. — In *Riv. mensile di neuropat.* et *Psydiatria*, 1901, avril-mai.

Loyd-Andriezen. — In *British med. Journ.*, janvier 1894.

G. Lusena. — In *Riforma medica*, 24 fév. 1906.

Marenghi. — In *Lo Sperimentale*, 1903, LVII.

Mairet et Bosc. — In *Semaine médicale*, 1896, et *Arch. de Phys.*, 1896, p. 600.

P. Marie. — In *Rev. de méd.*, 1886, p. 297, in *Nouv. icono. de la Salpêtrière*, 1888-1889, in *Gaz. des Hôp.*, 17 février 1893.

P. Marie et Marinesco. — In *Arch. de méd. expériment.*, 1891, n° 4.

Marinesco. — In *Soc. de Biol.*, 17 juin 1892, in *Soc. méd. des Hôp.*, nov. 1895.

C. Martinotti. — In *Annali di Fren. e Scienze affini*, 1902, mars, pp. 70-76.

Masetti. — In *Riv. speriment. di Frenatria*, vol. XI.

Massalongo. — In *Riforma medica*, 1892, p. 157.

H. Meige. — In *Arch. génér. de méd.*, octobre 1902.

Oliver et Schefer. — In *Journ. of Physiol.*, 1895, t. XVIII.

Osborne et Swale Vincent. — In *British med. Journ.*, 1900, 3 mars.

Paviot et Beutter. — In *Lyon médical*, 1904, p. 1088.

Parhon et Goldstein. — In *Soc. de Biol.*, 6 mars 1903.

A. Pettit et Girard. — In *Soc. de Biol.* et *Archiv. d'Anat. microscopi.*, 1902.

A. Pettit. — In *Soc. de Biol.*, 28 juillet 1906.

Peremeshko. — In *Virschov's Archiv.*, p. 329, bd. XXXVIII.

Pineless. — In *Jarhb. der Wiener K.*, 1897, bd. IV, et in *Sammelte Klin. Vortr.*, 1899, p. 242.

Raf. Pirrone. — In *Arch. di Fisiol.*, vol. II, fasc. 1, p. 60-75.

Domenico Pirrone. — In *Riforma medica*, 1903, n° 8.

Pisenti et Viola. — 1890, 2 mars. *Instituto duab. Path. della Universita di Perugia.* In *Gaz. degli ospedali*, 25 avril 1895, et in *Centralblatt f. die med. Wiss.*, 1890, pp. 450 et 481.

Ponfick. — In *Deutche med. Woch.*, 1899, 23 nov.

J. Renaut. — *Traité d'Histologie pratique.*

G.-H. Roger. — *Introduction à l'étude de la Médecine et les maladies infectieuses.*

G.-H. Roger et Garnier. — In *Arch. génér. de méd.*, avril 1900.

Rogovitch. — In *Zieglers Beiträge*, 1888, p. 453, et in *Arch. de Phys. norm. et Pathol.*, 1888.

Sabrazès et Kusnot. — In *Soc. de Biol.*, 24 nov. 1906.

Saemisch. — In *Klinische Monatsblätter*, 1865, p. 61.

Saint-Rémy. — In *Archiv. de Biol.*, 1892.

Sajous. — The *Internal secretions and his principes of medicin*, Philadelphia, 1903.

Alberto Salmon. In *Rev. de méd.* 10 mars, 1905.

Schaefer et Vincent. — In *Journ. of Physiol.*, 1899.

Schiff. — In *Zeitsch. f. Klin. med.*, 1897.

Schloffer. — In *Beiträge zur Klin. chir.*, 1906, p. 767.

Schnitzler et Ewald. In *Wien. Klin. Woch.* 1896, p. 29.

Schönemann. — In *Virschow's Archiv.* 1897, bd. 149.

Silvestrini. — In *Riv. critica di Clinica medica*, Firenze, 15 juillet, 1905, n° 28.

H. Stieda. — In *Ziegler's Beiträge*, 1889, p. 535.

Strampell. — In *Deutch Zeiteler. f. Nervenkrank.*, 1897, p. 63.

Tamburini. — In *Riv. speriment. di Frenatria*, 1894.

Testut. — *Traité d'Anatomie humaine.*

P. Thaon (Avec Laignel-Lavastine). — In *Soc. de Neurol.*, nov. 1905.

P. Thaon (Avec M. Garnier). — In *Jour. de Phys. et Path.*

génér., mars 1906, et in *Congrès de la tuberculose*, Paris, octobre, 1905.

P. Thaon (Avec Lortat-Jacob). — In *Soc. Anat.*, juin 1905.

Tourneur et Soulié. — In *Soc. de Biol.*, 1898, p. 896.

Thoinot et Delamare. — In *Soc. méd. des Hôp.*, 27 nov. 1903.

Valenti. — In *Monitore Zoologico*, 16 genuais, 1895.

Vassale et Donaggio. — In *Archiv. Ital. di Biol.*, 1897.

Vassale et Sacchi. — In *Riv. Sperim. di Frenatria*, 1892, p. 525, et 1894.

Della Vedova. — In *Bull. della Acad. di medic.*, 1903, fasc. 4, 5.

Waldmar Thomas. — In *Neurologiches Centralblatt*, 1902, p. 215.

Widal, Roy et Froin. — In *Revue de méd.*, 1906.

Weichelbaum. — In *Archiv. f. pathol. anat. med. physiol.*, bd. III.

Zanoni. — In *Congrès de la Soc. ital. de méd. interne*, 1905, octobre.

PARIS. — IMPRIMERIE F. LEVÉ, RUE CASSETTE, 17.

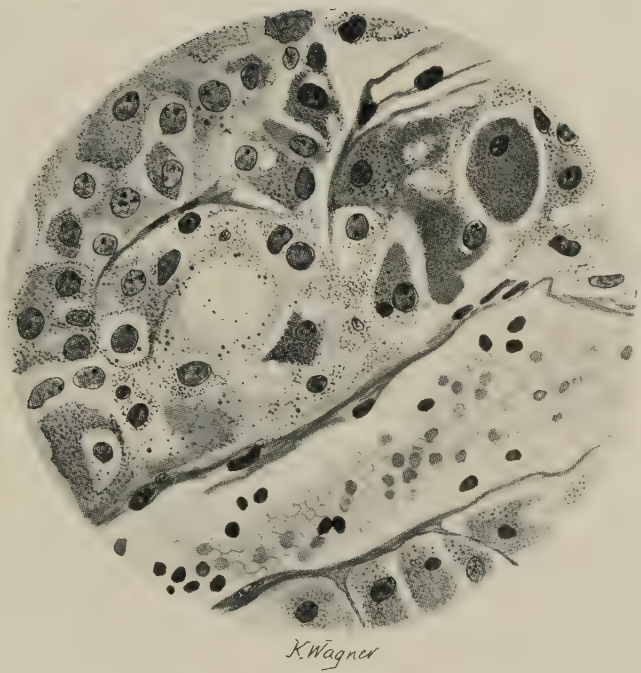
Coupe demi-schématique d'une Hypophyse humaine, environ 6 à 7 fois plus grande que la normale.

En haut (en arrière), lobe postérieur ou nerveux.

En bas (en avant), lobe antérieur ou glandulaire.

Entre les deux, fente interlobaire, épithéliale et vésicules à colloïde ; région interlobaire ou du hile.

A la périphérie, capsule; dans le lobe glandulaire, cloisons conjonctives et vaisseaux.



Hypophyse humaine (Méthode de Cajal).

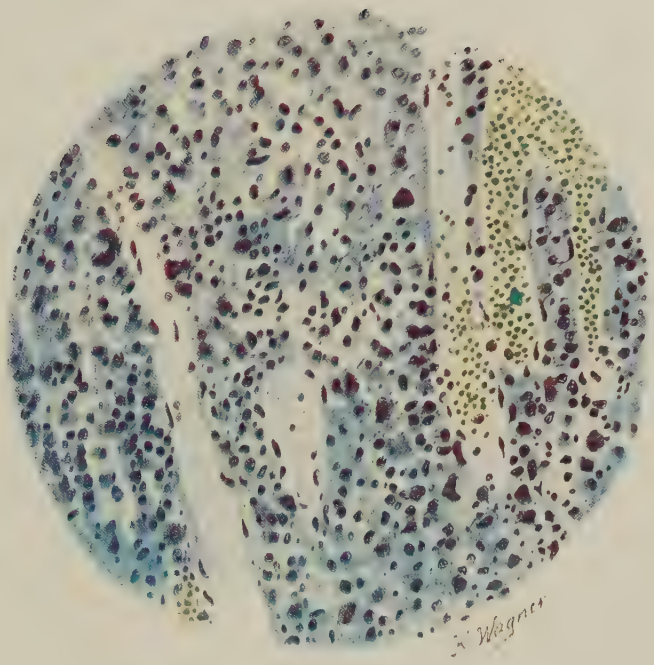
Oc. compens. 6. — Obj. immersion 1/12 Stiass.

Au centre, tube glandulaire coupé perpendiculairement. Les cellules sont refoulées par les produits sécrétés. La nitratation a suffi à mettre en évidence les divers aspects du noyau et du cytoplasme.

En bas, capillaire coupé longitudinalement et contenant quelques hématies plus fortement imprégnées que les autres.

Hypophyse humaine.

Fixat : Formol, acide osmique.
Paraffine. Xylol. Pas de coloration sur coupes.
Oc. 4. Immers. 1/12.
Colorats de la graisse. Corps « muriformes ». Grains graisseux et colloïde dans un capillaire.

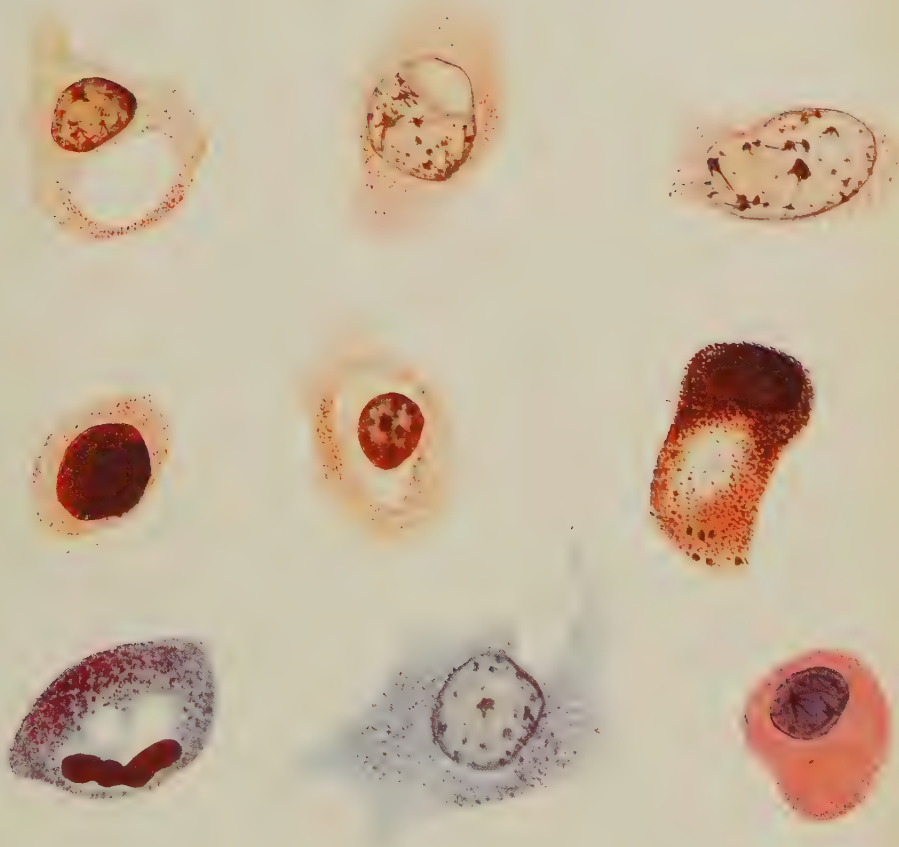


Hypophyse de mouton, mâle entier, adulte, sain.

Color : *Thionine anilinée*

Les diverses modalités cellulaires. Les cyanophiles sont violettes. Les hématies en vert. A gauche, un capillaire sanguin plein de colloïde, ayant l'aspect d'un lymphatique.

En bas, quelques hématies parmi les cellules glandulaires.

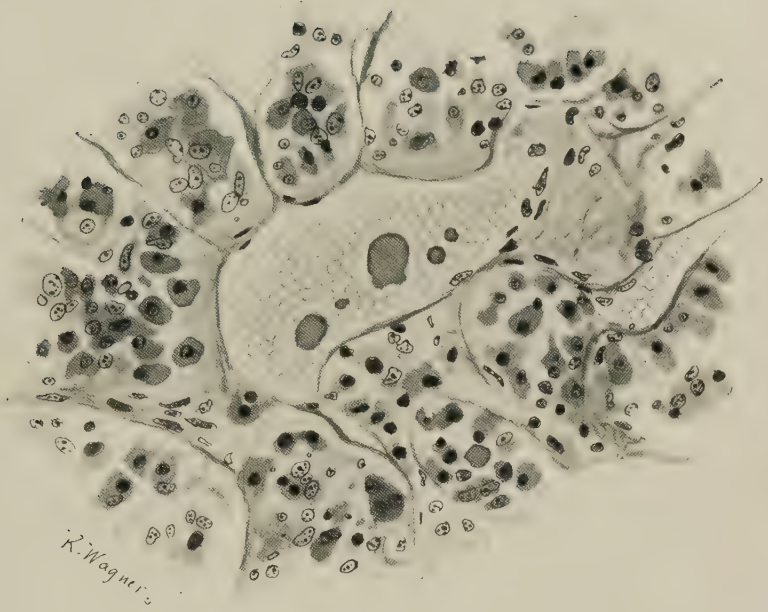


Cellules d'Hypophyse humaine.

De gauche à droite et de haut en bas :

1, vacuolisation. — 2 et 3, formes terminales de l'évolution de la cellule éosinophile. — 4, pycnose du noyau. — 5 et 6, élaborations protoplasmiques (6, Sidérophile.) — 7, Cyanophile, élaborations protoplasmiques ; le noyau se dédouble, division cellulaire au début. — 8, chromophobe avec vacuoles. — 9, éosinophile avec granulations aurantiophiles.

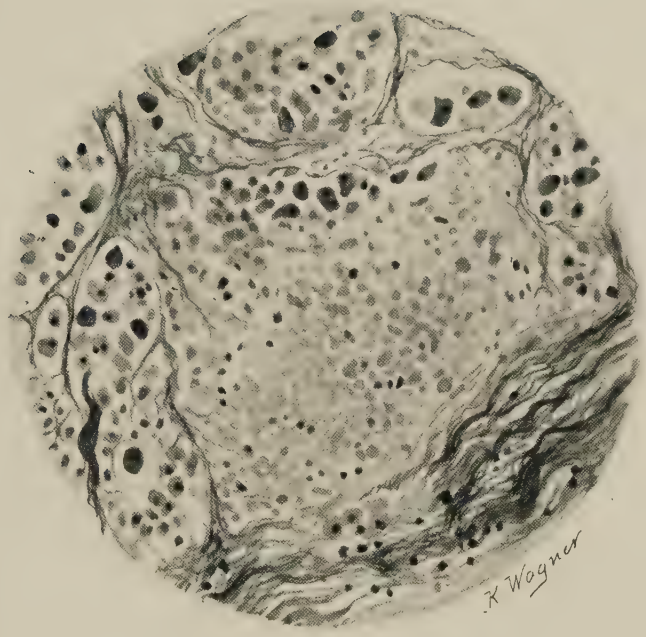
(Les six premiers, color. à l'hématoxyline d'Heidenhain, Van Gieson. Les trois derniers, à l'hématéine, Eosine-orange.)



Hypophyse humaine. — Occlusion intestinale.

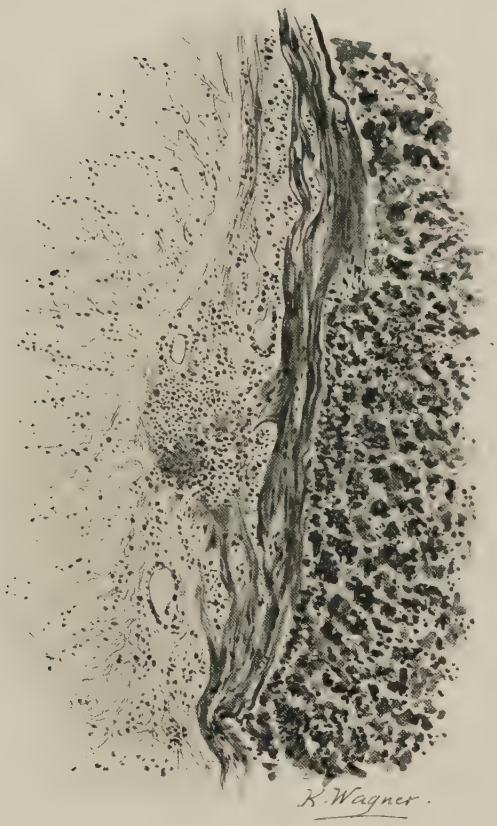
(Color : *Hématéine, Eosine-orange.*)

Colloïde dans un capillaire ; autour de lui, exsudat séro-albumineux. Désintégration cellulaire.



Hypophyse humaine. — Tuberculose pulmonaire subaiguë

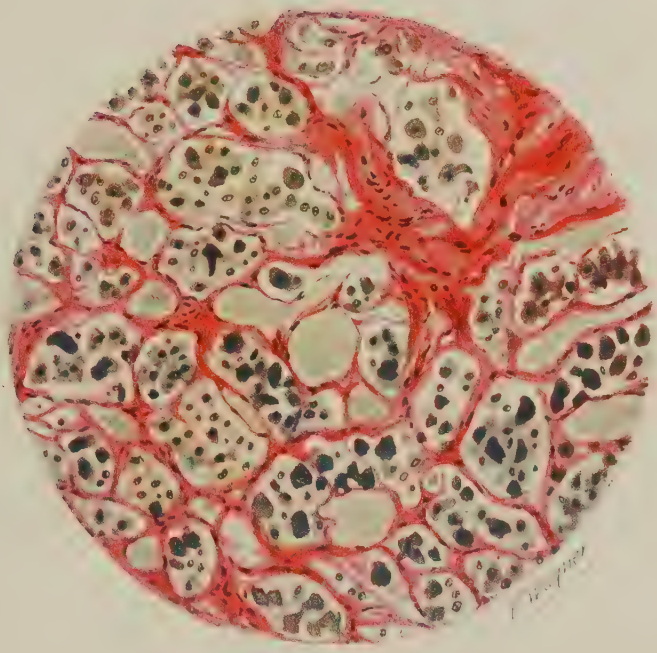
Pas de bacilles de Koch.
Travées fibreuses, épaisses.
Nécrose en foyer.



Hypophyse humaine. — Tuberculose pulmonaire.

(Color : *Hématoxyline, perchlorure de Fer, Van Gieson.*)

Foyer lymphocytaire dans la région interlobaire.



Hypophyse humaine. Tuberculose pulmonaire.

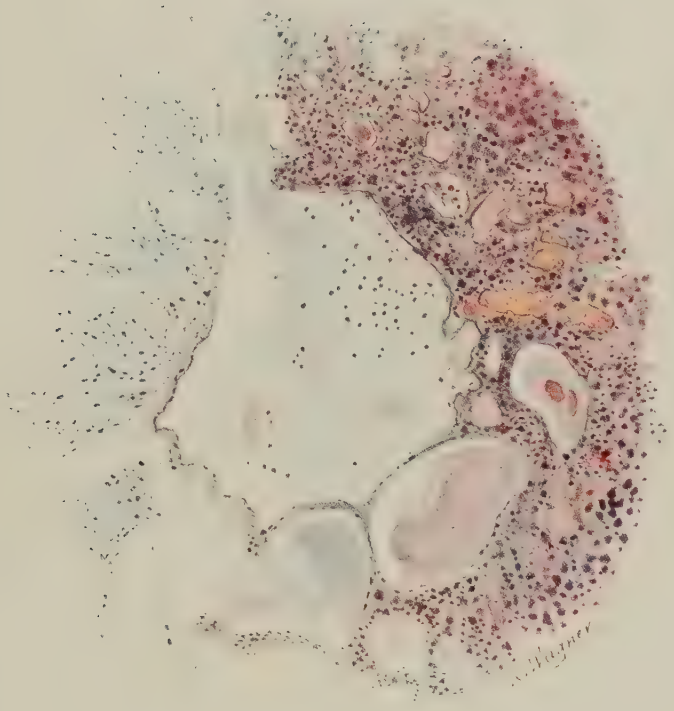
(Color : *Hématoxyline au fer d'Heidenhain, Van Gieson.*)

Épaississement du tissu fibreux.

Hypophyse humaine. — Tétanos. — Sérum antitétanique.

(Color : *Hématoxyline Heidenhain, Van Gieson.*)

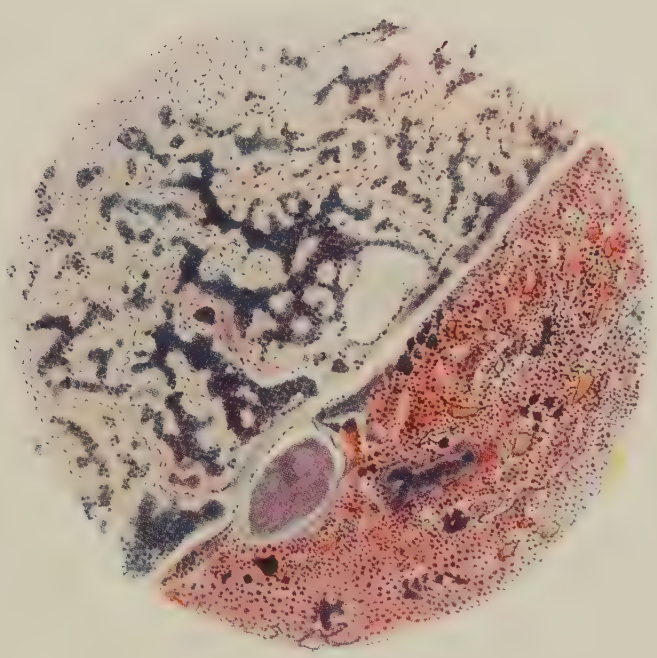
Fonte des acini glandulaires qui fusionnent avec une vésicule de la région interlobaire.



Hypophyse humaine. Étranglement herniaire.

(Color : *Hématéine, Eosine-orange.*)

Les vésicules du hile. A gauche, le Lobe Postérieur. A droite, le Lobe Glandulaire.



Hypophyse humaine.

(Color : *Hématéine, Eosine-orange.*)

Prolifération néoplasique au début.
Travées de cyanophiles, envahissant le lobe postérieur.

Parathyroïde d'un chien ayant subi la ligature de l'intestin.

(*Sublimé acétique. Paraffine. Hém. EO-orange.*)

Colloïde dans les capillaires, entourés d'une zone amorphe; aspect de manchon séro-albumineux.

Thyroïde humaine. (Occlusion intestinale.)

(Color : *Hématoxyline au fer d'Heidenhain, Van Gieson.*)